

Konsultationsfassung S3-Leitlinie Endometriumkarzinom

Version 4.01 - Juli 2025

AWMF-Registernummer: 032-034OL

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

Leitlinie (Langversion)

Bitte senden Sie Kommentare, Hinweise und Verbesserungsvorschläge zu dieser Leitlinie unter Verwendung des [Kommentierungsbogens](#) bis zum 31.08.2025 an:
endometrium@leitlinienprogramm-onkologie.de.

**Das ist neu!
Das hat sich geändert!**

Wesentliche Neuerungen

Wesentliche Neuerungen

Alle Statements und Empfehlungen der Leitlinie sowie sämtliche Hintergrundtexte wurden geprüft. Sie wurden entweder bestätigt oder modifiziert. Soweit erforderlich, wurden neue Statements und Empfehlungen hinzugenommen.

Zu den neuen Statements und Empfehlungen der Version 4 gehören:

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

- Präzisierung des präventiven Effektes der Endometriumbalation hinsichtlich der Entstehung eines EC
- Präzisierung der Statintherapie als risikomodulierender Faktor für die Entstehung eines EC

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

- Ergänzung der Empfehlung zur histologischen Abklärung bei asymptomatischen postmenopausalen Frauen mit einer Endometriumsdicke gleich bzw. über 10mm
- Präzisierung der Bestimmung des HER2-Status bei allen serösen EC im primär fortgeschrittenen bzw. rezidivierten Zustand
- Ergänzung der Anleitung zum intraoperativen Aufschneiden des Hysterektomiepräparates
- Präzisierung der technischen Aspekte der immunhistochemischen Bestimmung der MSI-Proteine
- Präzisierung der Identifikation von multiplen molekularen Veränderungen (sog. "multiple classifiers")

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

- Präzisierung der Rolle von L1-CAM im Rahmen einer geplanten konservativen Behandlung des frühen EC bei Fertilitätserhalt
- Neue Empfehlungen zur Anwendung der Sentinel-Lymphadenektomie entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation
- Ergänzung neuer klinischer Daten und Empfehlung zur laparoskopischen bzw. robotischen Operation bei Frauen mit Hochrisiko-EC entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation
- Empfehlung zur Vorgangsweise bei positivem (i.e. metastatisch befallenen) Sentinel-Lymphknoten hinsichtlich Komplettierungs-Lymphadenektomie

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

- Neue Empfehlungen zur Anwendung der adjuvanten Strahlentherapie entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation

Adjuvante medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms ([Kapitel 7](#))

- Neue Empfehlungen zur Anwendung der adjuvanten Chemotherapie entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation

Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms ([Kapitel 8](#))

- Präzisierung der operativen zytoreduktiven Operation bei lokal fortgeschrittenem bzw. rezidivierten EC
- Empfehlungen zur Anwendung einer kombinierten Chemo-Immuntherapie mit Pembrolizumab, Dostarlimab und Durvalumab kombiniert mit Olaparib bei primär fortgeschrittenem und rezidivierten EC

Eine detaillierte Übersicht der Änderungen befindet sich im [Kapitel 15.2](#)

Konsultationsfassung

Inhalt

Wesentliche Neuerungen	2
1 Informationen zu dieser Leitlinie.....	10
1.1 Herausgeber	10
1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)	10
1.3 Finanzierung der Leitlinie	10
1.4 Kontakt.....	10
1.5 Zitierweise	10
1.6 Besonderer Hinweis.....	11
1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	11
1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	12
1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	13
1.9.1 Koordination.....	13
1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	13
1.9.3 Arbeitsgruppen.....	16
1.9.4 Patientenbeteiligung	18
1.9.5 Methodische Begleitung	18
1.10 Abkürzungsverzeichnis	18
2 Einführung	24
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung	24
2.1.2 Adressaten	24
2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	25
2.2 Grundlagen der Methodik	25
2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung	25
2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung	29
2.2.3 Statements	30
2.2.4 Expertenkonsens (EK)	30
2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	30
3 Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms	32

3.1	Epidemiologie und Risikofaktoren.....	32
3.1.1	Alter	32
3.1.2	Hormonersatztherapie (HRT) ohne Gestagenschutz	34
3.1.3	Kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie.....	35
3.1.4	Tamoxifen	39
3.1.5	Orale Kontrazeptiva	40
3.1.6	Ovarielle Stimulationstherapie	41
3.1.7	Tibolon.....	42
3.1.8	Weitere biologische Risikofaktoren.....	43
3.2	Risikoreduzierende Faktoren	47
3.3	Zusammenfassender Überblick über die risikoerhöhenden und risikoreduzierenden Faktoren	50

4 Früherkennung und Diagnostik des Endometriumkarzinoms51

4.1	Früherkennung/Diagnostik bei asymptomatischen Frauen	51
4.1.1	Asymptomatische Frauen ohne erhöhtes Risiko	51
4.1.2	Asymptomatische Frauen mit erhöhtem Risiko	53
4.1.3	Asymptomatische Frauen unter Tamoxifentherapie	55
4.1.4	Postmenopausale Hormonersatztherapie (HRT)	56
4.1.5	Sonographisch auffälliges Endometrium & Endometriumpolypen	57
4.2	Abklärung bei abnormen prämenopausalen uterinen Blutungen	61
4.2.1	Algorithmus zur Abklärung bei abnormen prämenopausalen uterinen Blutungen	67
4.3	Vorgehen bei postmenopausaler Blutung (PMB).....	68
4.3.1	Algorithmus zum Vorgehen bei Blutungen bei peri- bzw. postmenopausalen Frauen	69
4.4	Bildgebende Diagnostik.....	70
4.4.1	Allgemeines zur Bildgebung.....	70
4.4.2	Bildgebende Basisdiagnostik	70
4.4.3	Schnittbildgebung für die lokale Ausbreitungsdiagnostik.....	72
4.4.4	Pelvine und paraaortale Lymphknotenmetastasen	75
4.4.5	Bildgebung für Fernmetastasen	76
4.5	Pathologie.....	78
4.5.1	Pathogenese des Endometriumkarzinoms	78
4.5.2	Vorläuferläsionen des Endometriumkarzinoms	79
4.5.3	Tumortypisierung des Endometriumkarzinoms.....	80
4.5.4	Histologisches Grading beim Endometriumkarzinom	81
4.5.5	Bestimmung der Invasionstiefe.....	82
4.5.6	Definition TNM-relevanter Parameter	83

4.5.7	Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen	84
4.5.8	Schnellschnittuntersuchung beim Endometriumkarzinom, malignem Müllerschen Mischtumor und atypischen endometrialen Hyperplasien.....	86
4.5.9	Aufarbeitung des Gewebes.....	88
4.5.10	MMR/MSI-Analyse endometrialer Hyperplasien/EIN	94
4.5.11	Bedeutung der immunhistochemischen Bestimmung der MMR-Proteine.....	94
4.5.12	Technische Aspekte der immunhistochemischen Bestimmung der MSI-Proteine.....	95
4.5.13	Zeitpunkt der MMR/MSI-Bestimmung.....	98
4.5.14	Hereditäres Endometriumkarzinom	98
4.5.15	Molekulare Klassifikation des Endometriumkarzinoms.....	99
4.5.16	Multiple molekulare Veränderungen („multiple classifiers“)	105
4.5.17	Abradat versus Hysterektomie.....	106
4.5.18	Aufarbeitung und Befundung von Omentektomiepräparaten beim EC	107
4.5.19	Aufarbeitung und Befundung von Lymphonodektomiepräparaten beim Endometriumkarzinom.....	108
4.5.20	Aufarbeitung von Sentinel-Lymphknoten beim EC	110
4.5.21	Morphologische Prognosefaktoren	110

5 Therapie und Fertilitätserhalt bei Präkanzerosen des Endometriums und beim frühen Endometriumkarzinom114

5.1	Endometriumhyperplasien	114
5.1.1	Endometriumhyperplasie ohne Atypien	114
5.1.2	Atypische Endometriumhyperplasie (AEH).....	115
5.2	Fertilitätserhalt und Adnexerhalt beim frühen Endometriumkarzinom	122
5.2.1	Vorgehen beim frühen Endometriumkarzinom.....	122
5.2.2	Belassung der Adnexe bei prämenopausalen Frauen mit frühem Endometriumkarzinom	122
5.2.3	Synchrones Endometrium- und Ovarialkarzinom	123
5.2.4	Fertilitätserhalt bei Frauen mit frühem Endometriumkarzinom.....	124

6 Operative Therapie des Endometriumkarzinoms130

6.1	Grundlagen der operativen Therapie	130
6.1.1	Parametrienresektion	130
6.2	Systematische Lymphadenektomie und Sentinel-Lymphadenektomie	131
6.2.1	Lymphadenektomie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom	138
6.2.2	Lymphadenektomie bei high-risk Endometriumkarzinom entsprechend ESGO/ESTRO- Risikoklassifikation	138
6.2.3	Systematische Lymphadenektomie	139

6.2.4	Lymphadenektomie bei high-risk Endometriumkarzinom entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation bzw. bei Karzinosarkomen des Uterus	140
6.2.5	Technik und prognostische Wertigkeit der Sentinel-Lymphadenektomie	141
6.2.6	Komplettierungs-Lymphadenektomie nach Sentinel-Lymphknotenbiopsie	146
6.3	Laparoskopische Operation	148
6.4	Roboterunterstützte Operationsverfahren	150
6.5	Tumorreduktion bei fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen	153
7	Adjuvante Therapie des Endometriumkarzinoms	155
7.1	Adjuvante Gestagenterapie	155
7.2	Adjuvante Strahlen- und Chemotherapie beim primären Endometriumkarzinom	155
7.2.1	Studienevidenz zur adjuvanten Chemotherapie	157
7.2.2	Studienevidenz zur adjuvanten Strahlentherapie	159
7.3	Strahlentherapie in fortgeschrittenen Stadien	161
7.4	Kombination von perkutaner Strahlentherapie und vaginaler Brachytherapie und Kombination von systemischer Chemotherapie mit perkutaner Strahlentherapie oder vaginaler Brachytherapie in fortgeschrittenen Stadien	164
7.5	Vaginale Brachytherapie als Boost bei postoperativer perkutaner Beckenbestrahlung	166
7.6	Adjuvante Therapie bei Karzinosarkomen	166
7.7	Vorgehen nach Morcellierung eines Endometriumkarzinoms	167
7.8	Vorgehen bei Nachweis von Mikrometastasen oder isolierten Tumorzellen (ITCs) in Sentinellympknoten	168
7.9	Primäre alleinige Strahlentherapie bei internistischer Inoperabilität	169
7.10	Supportivtherapie	169
7.10.1	Strahlentherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen	169
7.10.2	Lokoregionäre Nebenwirkungen	170
8	Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms	172
8.1	Vorgehen in der Nachsorge	172
8.2	Vorgehen bei lokoregionären Rezidiven	174
8.2.1	Isoliertes Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv	176
8.3	Operative Therapie des Rezidivs	178

8.4	Medikamentöse Therapie des Rezidivs bzw. primär fortgeschrittenen Situation	180
8.5	Postaktinische Veränderungen im Bestrahlungsfeld.....	191
8.5.1	Vaginalatrophie	191
8.5.2	Lokale Östrogenbehandlung	192
8.5.3	Behandlung und Prophylaxe von Vaginalstenosen.....	193
8.6	Palliative Strahlentherapie.....	194
9	Hereditäre Endometriumkarzinome.....	195
9.1	Einleitung.....	195
9.2	Erbliche Tumorsyndrome mit erhöhtem Endometriumkarzinomrisiko	196
9.3	Risikofeststellung.....	198
9.4	Vorgehen bei Verdacht auf Vorliegen einer erblichen Form des Endometriumkarzinoms	199
9.5	Psychosoziale Beratungs- und Betreuungsmöglichkeiten	200
9.6	Abklärung der klinischen Verdachtsdiagnose	201
9.6.1	Suche nach Keimbahnmutationen.....	204
9.6.2	Vorgehen bei fehlendem oder nicht sicherem Mutationsnachweis	204
9.7	Vorgehen bei Risikopersonen für Lynch- oder Cowden-Syndrom	205
9.8	Primärprävention der Risikogruppe.....	206
9.9	Endometriumkarzinomscreening bei Lynch- und Cowden-Syndrom–Patientinnen	207
9.9.1	Syndromspezifische Früherkennungsuntersuchungen bei Patienten oder Risikopersonen für Lynch- oder Cowden-Syndrom	208
9.10	Vorgehen bei Lynch- und Cowden-Syndrom–Anlageträgerinnen	208
9.11	Psychoonkologische Aspekte	210
9.11.1	Psychosoziale Unterstützung	212
9.11.2	Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen	215
9.11.3	Sexualität und Endometriumkarzinom.....	217
9.12	Patientenaufklärung	218
9.12.1	Patientinneninformation und Aufklärungsinhalte	219
9.13	Palliativversorgung	224
9.14	Rehabilitation.....	230
9.14.1	Allgemeine Empfehlungen zur Rehabilitation.....	230
9.14.2	Behandlung von Cancer-related-Fatigue	233

9.14.3	Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation nach Endometriumkarzinom.....	235
9.14.4	Therapie von Inkontinenz	236
9.14.5	Therapie von Lymphödemen	237
10	Fragile Patientinnen/Geriatrisches Assessment	239
11	Qualitätsindikatoren	243
12	Versorgungsstrukturen	248
12.1	Vorbemerkungen	248
12.2	Behandlung in onkologischen Zentren	249
12.2.1	Interdisziplinäre und sektorübergreifende Versorgung	249
12.2.2	Zentrumsbegriff – Interdisziplinäre Tumorkonferenzen	251
12.2.3	Interdisziplinäre Versorgungskette.....	251
12.2.4	Die „Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung“ (ASV).....	254
12.2.5	Longitudinale Dokumentation der Patientinnengeschichte	255
12.2.6	Möglichkeit zur Aus- und Weiterbildung	256
13	Forschungsfragen	257
14	Anhang	258
14.1	Kriterien zur Lynch-Syndrom-Diagnostik: extrakolonische Manifestationen	258
14.1.1	Amsterdam-II-Kriterien	258
14.1.2	Revidierte Bethesda-Kriterien.....	258
14.2	Änderungen in der Version 4	259
15	Tabellenverzeichnis	278
16	Abbildungsverzeichnis	279
17	Literaturverzeichnis	280

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

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

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)



Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe
(DGGG)



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

1.3 Finanzierung der Leitlinie

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

1.4 Kontakt

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

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 4.01, 2025, AWMF-Registernummer: 032-034OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>; Zugriff am [tt.mm.jjj]

1.6

Besonderer Hinweis

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

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

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

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

1.7

Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Stiftung Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebbracht 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 Organtumorzentren.

1.8

Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

- Leitlinienreport zur Aktualisierung der Leitlinie
- Kurzversion der Leitlinie
- Patientinnenleitlinie
- Foliensatz
- englische Übersetzung

Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

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

Dokumente zu den Vorgängerversionen der Leitlinie sind im Leitlinienarchiv unter:

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

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

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



iOS App



Android App



1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1 Koordination

Koordination:

Prof. Dr. Clemens Tempfer (Herne), Prof. Dr. Sara Brucker (Tübingen), Prof. Dr. Eric Steiner; (Rüsselsheim)

Redaktion/Leitliniensekretariat:

Jeannette Kosel, (Herne)

Steuergruppe

Prof. Dr. Clemens Tempfer, Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Prof. Dr. Eric Steiner; Dr. Christoph Uleer; Prof. Dr. Dirk Vordermark, Prof. Dr. Stefan Aretz, Prof. Dr. Lars-Christian Horn, Prof. Dr. Birgit van Oorschot

Zu den Aufgaben der Steuergruppe gehörten die Kontaktaufnahme und Rückkopplung 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 Leitlinienreports.

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
AG Endoskopische Gynäkologie der DGGG	Prof. Dr. Ingo Runnebaum Prof. Dr. Uwe Ulrich
AGO-Studiengruppe	Prof. Dr. Stefan Kommoß
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)	Prof. Dr. Olaf Ortmann
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der DGGG und DKG (AGO)	Prof. Dr. Ingolf Juhasz-Böss Prof. Dr. Clemens Tempfer
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	Dr. Volker Hagen Prof. Dr. Anne Letsch
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)	Dr. Timm Dauelsberg
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)	Dr. Joan E. Panke - Vertretung Prof. Dr. Birgit van Oorschot - Vertretung

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRiO)	Prof. Dr. Volker Hanf Prof. Dr. Oliver Micke
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)	Prof. Dr. Stefan Höcht Prof. Dr. Vratislav Strnad
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	Prof. Dr. Petra Feyer - während der Aktualisierung verstorben
Arbeitsgemeinschaft erbliche Tumorerkrankungen in der DKG (AET)	Prof. Dr. Stefan Aretz Prof. Dr. Kerstin Rhiem
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	PD Dr. Ute Goerling Dipl.-Psych. Beate Hornemann
Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP)	Prof. Dr. Lars-Christian Horn PD Dr. Elisa Schmoekel
Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)	Prof. Dr. Peter Niehoff Prof. Dr. Franz-Josef Prott
Berufsverband Niedergelassener und ambulant tätiger Gynäkologischer Onkologen in Deutschland	Dr. Christoph Uleer
Berufsverband der Frauenärzte (BVF)	Dr. Wolfgang Cremer
Beteiligte Fachexperten (ohne Stimmrecht)	PD Dr. Marco J. Battista Prof. Dr. Michael Eichbaum Prof. Dr. Markus Fleisch Prof. Dr. Björn Lampe Prof. Dr. Sigurd Lax Prof. Dr. Sven Schiermeier Prof. Dr. Florian-Andrei Taran Prof. Dr. Clemens Tempfer - MBA Prof. Dr. med. Markus Wallwiener Simone Widhalm Dr. Barbara Zimmer - MPH, M.A.
Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe (BLFG)	Prof. Dr. Michael Friedrich
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	Prof. Dr. Jan Langrehr

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)	Prof. Dr. Matthias W. Beckmann PD Dr. Sebastian Jud
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Sara Y. Brucker Prof. Dr. Eric Steiner
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin	Dr. Ralf Witteler
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Dr. Nils Rahner Dr. Verena Steinke-Lange
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Dr. Volker Hagen Prof. Dr. Anne Letsch
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Michael Kreißl Prof. Dr. Michael J. Reinhardt
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Prof. Dr. Anne Letsch
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Lars-Christian Horn PD Dr. Elisa Schmoekel
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Katja Lindel Prof. Dr. Dirk Vordermark
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. Werner Bader Prof. Dr. Dieter Grab
Deutsche Menopause Gesellschaft (DMG)	Prof. Dr. Joseph Neulen Prof. Dr. Thomas Römer
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Dr. Theresa Mokry
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)	Ulla Henscher
Frauenselbsthilfe Krebs - Bundesverband (FSH)	Heidemarie Haase Miriam Schallenberg
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG (KOK)	Kerstin Paradies

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)	Prof. Dr. Alexander Mustea Prof. Dr. Pauline Wimberger - (Stellvertr.)
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)	PD Dr. Christian Kurzeder Prof. Dr. Michel D. Mueller
Semi-Colon, Familienhilfe Darmkrebs	Nicola Reents
Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)	Prof. Dr. Edgar Petru Prof. Dr. Alain-Gustave Zeimet

Beratung

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

Außerdem wurden folgende Fachgesellschaften für den Leitlinienprozess angefragt:

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

1.9.3 Arbeitsgruppen

Tabelle 2: Arbeitsgruppe

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG 1: Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention	Prof. Dr. Clemens Tempfer Prof. Dr. Stefan Aretz, Dr. Wolfgang Cremer, Prof. Dr. Volker Hanf, Prof. Dr. Olaf Ortmann, Prof. Dr. Thomas Römer, Prof. Dr. Sven Schiermeier, Prof. Dr. Eric Steiner
AG 2: Früherkennung/Diagnostik	Prof. Dr. Lars-Christian Horn, Prof. Dr. Eric Steiner Prof. Dr. Stefan Aretz, Prof. Dr. Werner Bader, Dr. Wolfgang Cremer, Prof. Dr. Dieter Grab, Prof. Dr. Stefan Kommoß, Prof. Dr. Sigurd Lax, Prof. Dr. Doris Mayr, Dr. Theresa Mokry, Prof. Dr. Michael J. Reinhardt, Dr. Verena Steinke-Lange, Prof. Dr. Dirk Vordermark, Dr. Barbara Zimmer

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG 3: Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms	Prof. Dr. Clemens Tempfer Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Prof. Dr. Olaf Ortmann, Prof. Dr. Thomas Römer, Prof. Dr. Sven Schiermeier, Dr. Christoph Uleer, Dr. Ralf Witteler
AG 4: Operative Therapie	Prof. Dr. Sara Y. Brucker Prof. Dr. Michael Eichbaum, Prof. Dr. Markus Fleisch, Prof. Dr. Michael Friedrich, Prof. Dr. Stefan Höcht, Prof. Dr. Stefan Kommooss, Prof. Dr. Michel D. Mueller, Prof. Dr. Ingo Runnebaum, Prof. Dr. Florian-Andrei Taran, Dr. Ralf Witteler
AG 5: Adjuvante Therapie	Prof. Dr. Dirk Vordermark PD Dr. Marco J. Battista, Prof. Dr. Petra Feyer, Dr. Volker Hagen, Prof. Dr. Ingolf Juhasz-Böss, Prof. Dr. Anne Letsch, Prof. Dr. Peter Niehoff, Prof. Dr. Edgar Petru, Prof. Dr. Clemens Tempfer, Dr. Christoph Uleer, Prof. Dr. Alain-Gustave Zeimet
AG 6: Nachsorge/Rezidiv/Metastasen	Dr. Christoph Uleer Prof. Dr. Markus Fleisch, Dr. Volker Hagen, Prof. Dr. Björn Lampe, Prof. Dr. Olaf Ortmann, Prof. Dr. Ingo Runnebaum, Prof. Dr. Clemens Tempfer, PD Dr. Edward Wight
AG 7: Hereditäre Endometriumkarzinome	Prof. Dr. Stefan Aretz Prof. Dr. Lars-Christian Horn, Prof. Dr. Kerstin Rhiem, Prof. Dr. Eric Steiner, Dr. Verena Steinke-Lange, Dr. Christoph Uleer, Simone Widhalm
AG 8: Palliativmedizin/ Psychoonkologie/ Rehabilitation/ Psychosoziale Betreuung/ Patientinnenaufklärung	Dr. Joan E. Panke, Prof. Dr. Birgit van Oorschot Dr. Timm Dauelsberg, Heidemarie Haase, Prof. Dr. Anne Letsch, Kerstin Paradies, Reina Tholen, Prof. Dr. Joachim Weis, Simone Widhalm
AG 9: Versorgungsstrukturen	Prof. Dr. Matthias W. Beckmann Prof. Dr. Beyhan Ataseven, Dr. Wolfgang Cremer, Prof. Dr. Ingolf Juhasz-Böss, Prof. Dr. Olaf Ortmann, Dr. Joan E. Panke, Prof. Dr. Eric Steiner, Dr. Christoph Uleer, Prof. Dr. Birgit van Oorschot
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

1.9.4 Patientenbeteiligung

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

1.9.5 Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

Dr. Susanne Blödt, MScPH (AWMF-IMWi)

Dr. Markus Follmann, MPH, MSc (DKG, OL-Office)

- Dipl.-Soz.Wiss Thomas Langer, (DKG, OL-Office)
- Dr. Monika Nothacker, MPH (AWMF-IMWi)
- Dipl. Biologe Gregor Wenzel (DKG, OL-Office)

Durch externe Auftragnehmer:

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

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 3: Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AB	Allgemeinbevölkerung
ACR	American College of Radiology
AEH	Atypische endometriale Hyperplasie
AG	Arbeitsgruppe
AGO	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologie in der DKG
AK	Antikörper
APV	General palliative care (Allgemeine Palliativversorgung)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASS	Acetylsalicylsäure
ASTEC	A Study in the Treatment of Endometrial Cancer

Abkürzung	Erläuterung
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AUB	abnorme prämenopausale Blutung
AUC	Area Under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
AWMF-IMWi	AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement
BMI	Body-Mass-Index
BRCA	Breast Cancer Gene
CAP	College of American Pathologists
CCB	Capecitabin
CEE	conjugated equine estrogens (dt.: konjugierte equine Östrogene)
CI	Confidence interval
CS	Cowden-Syndrom
CT	Computertomographie
DFS	Krankheitsfreies Überleben (engl. disease-free survival)
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DKH	Stiftung Deutsche Krebshilfe
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EB	Endometriumbiopsie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBRT	perkutane Strahlentherapie / external beam radiotherapy
EC	Endometriumkarzinom

Abkürzung	Erläuterung
EIN	endometrioid intraepitheliale Neoplasie
EK	Expertenkonsens
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur / European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPIC	The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie / European Society of Medical Oncology
ESP	European Society of Pathology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
ETS	erbliche (hereditäres) Tumorsyndrom
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GOG	Gynecologic Oncology Group
Gy	Gray
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HDR	Homologe Rekombinationsreparatur (Engl.: Homology Directed Repair)
HE4	humaines Epididymis Protein 4
HER2	Human epidermal growth factor receptor type 2
HNPPCC	Hereditäres Kolorektales Karzinom ohne Polyposis
HR	Hazard ratio
HRD	Homologous recombination deficiency
HRT	Hormone Replacement Therapy

Abkürzung	Erläuterung
HSK	Hysteroskopie
HWS	Halswirbelsäule
ICCR	International Collaboration on Cancer Reporting
ICD	International Classification of Diseases
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
ICG	Indocyaningrün
IHC	Immunhistochemische Untersuchung
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
ISGyP	International Society of Gynecological Pathologists
ITC	Isolierte Tumorzellen
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
KI	Konfidenzintervall
LDR	Low-Dose Rate
LK	Lymphknoten
LND	Lymphonodectomy
LNE	Lymphonodektomie/ Lymphadenektomie
LS	Lynch-Syndrom
LVSI	lymphovascular space invasion (dt.: Lymphgefäßeinbruch)
MA	Metaanalyse
MELF	microcystic, elongated, fragmented (glandular pattern)
MET	Mesenchamyl-epithelial transition factor
MGA	Megestrolacetat
MLH1	MutL Homolog 1 Gen

Abkürzung	Erläuterung
MMMT	maligner Müllerscher Mischtumor/ maligner mesodermaler Mischtumor: Karzinosarkom
MMR	Mismatch-repair Gen
MPA	Medroxyprogesteronacetat
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Mikrosatellitenanalyse
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NPV	negativ prädiktiver Wert / negative predictive value
OP	Operation
OR	Quotenverhältnis (engl. Odds-Ratio)
OS	Gesamtüberleben / overall survival
PALM	Polyp (AUB-P), Adenomyosis (AUB-A), Leiomyom (AUB-L), Malignom und Hyperplasie (AUB-M)
PCOS	Polycystic ovary syndrom = Stein-Leventhal-Syndrom
pCR	pathological complete remission (dt.: pathologische Komplettremission)
PFS	progressionsfreies Überleben (engl.: progression-free survival)
PHTS	PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom
PMS	Mismatch Repair Endonuklease
PPV	positiver prädiktiver Wert / positive predictive value
PTEN	Cowden-Syndrom
QI	Qualitätsindikator
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RCT	Randomized Controlled Trial
RCT	Randomized clinical trial(s)

Abkürzung	Erläuterung
RR	Relatives Risiko
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SAPV	Spezialisierte Ambulante Palliativversorgung
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results (USA)
SEOC	synchrones Endometrium- und Ovarialkarzinom
SGB	Sozialgesetzbuch
SGO	Society of Gynecologic Oncology
SLN	Sentinel Lymph Node (dt.: Sentinel-Lymphknoten)
SPV	Spezialisierte Palliativversorgung
STIC	Sterous Tubar Intraepithelial Carcinoma
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TNM	System zur Klassifikation der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren mit Primärtumor (T), regionären Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M)
TVS	Transvaginalsonographie
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (eng.: Union for International Cancer Control)
WHI	The Women's Health Initiative (USA)
WHO	World Health Organization / Welt-Gesundheitsorganisation
WHR	waist to hip ratio (dt.: Verhältnis Taille zu Hüfte)

2 Einführung

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Die Zielorientierung der interdisziplinären S3-Leitlinie zum Endometriumkarzinom beinhaltet die Information und Beratung von Frauen über die Diagnostik (klinisch, apparatechnisch 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 im relevanten Ausmaß verändert, notwendig. Die Empfehlungen richten sich an behandelnde Ärztinnen und Ärzte, Pflegeberufe und medizinische Partner, die in die Behandlung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom involviert sind.

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

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

2.1.2 Adressaten

Die interdisziplinäre Leitlinie zum Endometriumkarzinom (ICD-10 C54.1 [1]) umfasst Patientinnen mit Präkanzerosen (ICD-10 N85.1 [1]) und invasiven Karzinomen des Endometriums.

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an Ärztinnen und Ärzte sowie Angehörige von Berufsgruppen, die mit der Versorgung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom befasst sind. Dies sind vor allem Gynäkologinnen/en,

gynäkologische Onkologinnen/en, Radiologinnen/en, Pathologinnen/en, Radioonkologinnen/en, internistische Onkologinnen/en, Psychoonkologinnen/en, Palliativmedizinerinnen/en, Physiotherapeutinnen/en und 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.

Die Leitlinie soll darüber hinaus auch nicht direkt beteiligte Personengruppen und Institutionen zur Information dienen. Dazu zählen:

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

2.1.3

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Version 4 der S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Die maximale Gültigkeitsdauer wird auf Juni 2029 gesetzt. Vorgesehen sind jedoch regelmäßige Aktualisierungen in kürzeren Abständen. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden: endometrium@leitlinienprogramm-onkologie.de.

2.2

Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der vorliegenden Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet auf den Seiten des [Leitlinienprogramms Onkologie](#) und den Seiten der [AWMF](#), frei verfügbar.

2.2.1

Schema der Evidenzgraduierung

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

Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
Wie verbreitet ist das Problem?	Lokale und aktuelle Zufallsstichprobe oder Zählung (Vollerhebung)	Systematische Übersichtsarbeite 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 Übersichtsarbeite von Querschnittsstudien mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Einzelne Querschnittsstudie mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Nicht-konsekutive*** Studie oder Studie ohne angewandten Referenz-standard**	Fall-Kontroll-Studie oder Studie mit ungeeignetem oder nicht unabhängigem Referenz-standard**	Experten-meinung basierend auf pathophysiolgischen Überlegungen
Was würde passieren, wenn wir keine Therapie anwenden würden? (Prognose)	systematische Übersichtsarbeite 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 Qualität1**	Nicht anwendbar
Hilft dieses Vorgehen? (nutzen der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeite von randomisierten	Randomisierte Studie oder Beobachtungs-studie mit	Kontrollierte Kohortenstudie/Follo w-up-Studie3**	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit	Experten-meinung basierend auf pathophysio-

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
	Studien oder N-von-1-Studien2	dramatischen Effekten		historischen Kontrollen**	logischen Überlegungen
Was sind häufige Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von entweder randomisierten Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien4. Oder N-von-1-Studie mit zur Fragestellung passenden Patienten oder beobachtende Studie mit dramatischen Effekten	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/Follow-up- Studie (Post-Marketing-Überwachung), mit ausreichender Fallzahl, um eine häufige Nebenwirkung zu identifizieren. Sollen Langzeitnebenwirkungen erfasst werden, muss das Follow-up ausreichend sein**	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen**	Experten-meinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was sind seltene Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematischer Überblick über randomisierte Studien oder N-von-1-Studien	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/Follow-up- Studie (Post-Marketing-Überwachung), mit ausreichender Fallzahl, um eine häufige Nebenwirkung zu identifizieren. Sollen Langzeitnebenwirkungen erfasst werden, muss das	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen**	Experten-meinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
			Follow-up ausreichend sein**		
Ist dieser Früherkennungstest sinnvoll? (Screening)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien	Randomisierte Studie		Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen**	Experten-meinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen

*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)

Quelle: Howick, J., et al. The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document). 2011; Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.

2.2.2

Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden unter neutraler Moderation durch AWMF-zertifizierte Leitlinienberater*innen strukturierte Konsensuskonferenzen oder ggf. Abstimmungen im DELPHI-verfahren durchgeführt [2]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (s. Kapitel 1.9.2) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 6 den Empfehlungen zugeordnet.

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

Die Empfehlungsgrade drücken den Grad der Sicherheit aus, dass der erwartbare Nutzen der Intervention den möglichen Schaden aufwiegt (Netto-Nutzen) und die erwartbaren positiven Effekte ein für die Patienten relevantes Ausmaß erreichen. Im Fall von Negativempfehlungen (soll nicht) wird dementsprechend die Sicherheit über einen fehlenden Nutzen bzw. möglichen Schaden ausgedrückt. Bei der Graduierung der Empfehlungen werden neben den Ergebnissen der zugrunde liegenden Studien – die klinische Relevanz der in den Studien untersuchten Effektivitätsmaße, die beobachteten Effektstärken, die Konsistenz der Studienergebnisse – die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag oder ethische Verpflichtungen sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt [3], [2].

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

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
0	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann

Tabelle 6: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

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

2.2.3 Statements

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

2.2.4 Expertenkonsens (EK)

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

2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanziierenden Organisation.

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

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

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

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

Umgang mit Interessenkonflikten

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

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

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

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

3 Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

3.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

3.1.1 Alter

3.1	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 1	Mit höherem Alter steigt das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.	
	[4], [1]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

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

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

Tabelle 7: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C54-C55

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

* je 100.000 Personen

** altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung

*** Median

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

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



3.1.2 Hormonersatztherapie (HRT) ohne Gestagenschutz

3.2	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 2	Eine alleinige Hormonersatztherapie mit Östrogenen ohne Gestagenschutz ist bei nicht hysterektomierten Frauen ein Risikofaktor für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms. Der Effekt ist von der Dauer der Anwendung abhängig.	
	[5], [6]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

Schließlich fand auch die prospektive Kohortenstudie von Allen et al. [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 erscheint daher das Risiko eines EC unter einer Östrogentherapie ohne Gestagenschutz deutlich erhöht zu sein und eine solche Therapie soll daher bei nicht hysterektomierten Frauen nicht durchgeführt werden.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit über 31 Studien und 21.306 Frauen fand sich in 9 von 12 Studien zur Östrogenmonotherapie bei Frauen mit Uterus ein signifikant erhöhtes EC-Risiko mit ORs/HRs zwischen 1.46 und 4.46 [5]. Das EC-Risiko war für adipöse Frauen am stärksten ausgeprägt.

Zur weiteren Einschätzung wird auch auf die aktuelle S3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“ (Stand: Januar 2020) (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-062I_S3_HT_Peri-Postmenopause-Diagnostik-Interventionen_2020-01_1.pdf) verwiesen.

3.1.3 Kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie

3.1.3.1 Kontinuierlich-kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie

3.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad	Eine kontinuierlich-kombinierte Hormonersatztherapie mit Östrogenen und synthetischen Gestagenen hat keinen oder einen protektiven Einfluss auf das Endometriumkarzinomrisiko.	
Evidenzlevel 2	[19]	
	Starker Konsens	

3.4	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 4	Unter der Verwendung von Progesteron oder Dydrogesteron im Rahmen einer - kombinierten Hormonersatztherapie ist bei der Anwendung von mehr als 5 Jahren eine Erhöhung des Risikos der Entstehung eines Endometriumkarzinoms beobachtet worden.	
	[12]	
	Starker Konsens	

3.5	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 3	Die sequenziell-kombinierte Hormonersatztherapie kann das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms erhöhen. Der Effekt ist von der Dauer, Art und Dosis der Gestagenanwendung abhängig.	
	[13], [14]	
	Starker Konsens	

3.6	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 3	Bei Anwendung einer sequenziell-kombinierten Hormonersatztherapie mit einer Anwendungsdauer <5 Jahren und unter Verwendung eines synthetischen Gestagens über mindestens 10 Tage pro Monat ist keine Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos beobachtet worden.	
	[14], [15], [5], [16], [17], [18], [19]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

In der prospektiv-randomisierten Women's Health Initiative (WHI)-Studie wurde unter einer kontinuierlich-kombinierten Hormonersatztherapie mit konjugierten equinen Östrogenen (0,625 mg CEE) und Medroxyprogesteronacetat (2,5 mg MPA) als Gestagen in der Postinterventionsphase der Studie mit 13 Jahren Nachbeobachtungszeit ein signifikant reduziertes EC-Risiko (HR 0,59 [95% CI 0,40-0,88]) beobachtet [19]. Allerdings war das EC-Risiko in der WHI-Studie kein primärer Studienendpunkt.

Hingegen sind die Daten aus Beobachtungsstudien bzgl. des EC-Risikos unter kontinuierlich-kombinierter Hormonersatztherapie uneinheitlich. In der prospektiven Million-Women-Kohortenstudie [7] z. B. war die Einnahme einer kontinuierlich-kombinierten Hormonersatztherapie mit einem signifikant reduzierten EC-Risiko assoziiert (RR = 0,71 [95 % CI 0,6-0,9]), ebenso in einer Fallkontrollstudie mit > 1.800 Langzeitanwenderinnen [20] (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. [9]. Untersuchungen zur Langzeitanwendung einer kontinuierlich-kombinierten Hormonersatztherapie mit > 10 Jahren Anwendungsdauer dokumentierten eine signifikante Risikoerhöhung für die Entstehung eines EC (OR = 2,1 [95 % CI 1,3-3,3]) [16].

In weiteren Beobachtungsstudien konnte eine Risikoerhöhung bei Anwendungsdauern von ≥5 Jahren, ≥6 Jahren und >10 Jahren nicht bestätigt werden [5].

In einer aktuellen Übersichtsarbeit über 31 Studien und 21.306 Frauen fand sich in 10 von 19 Studien zur kontinuierlich-kombinierten Hormonersatztherapie mit synthetischen Gestagenen ein signifikant reduziertes EC-Risiko mit ORs/HRs zwischen 0,24 und 0,71 [5].

Es ist möglich, dass neben der Anwendungsdauer auch die Art des Gestagens das EC-Risiko beeinflusst. So kann z. B. die Verwendung von mikronisiertem Progesteron oder Dydrogesteron im Rahmen einer kontinuierlich-kombinierten HRT zu einer unzureichenden Endometriumprotektion führen. Darauf deuten die Ergebnisse der prospektiven E3N-Kohortenstudie an > 65.000 Französinnen hin, die für eine kontinuierlich-kombinierte Hormonersatztherapie mit natürlichen Gestagenen wie z. B. mikronisiertem Progesteron und Dydrogesteron, einem synthetischen Gestagen, das in seiner Struktur dem Progesteron sehr ähnlich ist und daher auch als Retroprogesteron bezeichnet wird, ein erhöhtes EC-Risiko bei > 5-jähriger Anwendungsdauer zeigten (für Progesteron HR = 2,7 [95 % CI 1,9-3,8], für Dydrogesteron HR = 1,7 [95 % CI: 1,06- 2,70]) [15].

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

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. Einschränkend muss gesagt werden, dass in dieser Studie die Anzahl der Gestagenanwendungstage nicht erfasst wurde. Außerdem war eine Therapiedauer <5 Jahren nicht mit einem erhöhten EC-Risiko assoziiert.

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

Der BMI stellt einen weiteren wichtigen Einflussfaktor dar. In einer Metaanalyse von 9 Beobachtungsstudien reduzierte eine kombinierte Hormonersatztherapie das bei adipösen Frauen erhöhte EC-Risiko in allen untersuchten BMI-Kategorien (siehe Tabelle 8) [17].

Tabelle 8: EC-Risiko in Abhängigkeit von BMI und kombinierter HRT-Anwendung

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

Quelle: [17]

Hintergrund

Auch die sequenzielle Einnahme eines Gestagens wird im Rahmen der kombinierten Hormonersatztherapie zur Reduktion der Endometriumstimulation eingesetzt. Grundsätzlich gilt, dass die Anzahl der Tage mit Gestagenanwendung pro Monat mit der Höhe des EC-Risikos im Sinne einer inversen Verknüpfung korreliert. Für die sequenziell-kombinierte Hormonersatztherapie sind die Daten hinsichtlich des EC-Risikos ebenfalls uneinheitlich. So beschreiben die bereits erwähnte Million-Women-Kohortenstudie [7] und die Metaanalyse von Nelson et al. [9] einen neutralen Effekt der sequenziell-kombinierten Hormonersatztherapie, also keine Erhöhung des EC-Risikos. Bei der Untersuchung von Nelson et al. [9] handelt es sich allerdings um eine systematische Literaturübersicht und Metaanalyse von 7 Beobachtungsstudien, in der nicht zwischen sequenzieller und kontinuierlicher Hormonersatztherapie unterschieden wurde.

Lacey et al. [8] (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. [16] für eine kürzere Anwendungsdauer mit < 10 Gestagentagen pro Monat (OR = 4,4 [95 % CI 1,7-11,2]).

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

Auch in einer dänischen Register-Studie an >900,000 Frauen fanden Mørch et al. für eine sequenziell-kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie ein erhöhtes EC-Risiko (RR 2,06; 95 % KI 1,88-2,27) [12], ebenso Sjögren et al. in einer systematischen Übersichtsarbeit über 28 Studien [14].

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

Einschränkend muss gesagt werden, dass in dieser Studie die Anzahl der Gestagenanwendungstage und die Progesterondosis nicht erfasst wurden. Zur weiteren Einschätzung wird auch auf die aktuelle S3-Leitlinie ‚Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen‘ (Stand: Januar 2020) (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-062I_S3_HT_Peri-Postmenopause-Diagnostik-Interventionen_2020-01_1.pdf) verwiesen.

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

3.1.4 Tamoxifen

3.7	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 1	Eine Therapie mit Tamoxifen ist ein Risikofaktor für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms. Der Effekt ist von der Dauer der Anwendung abhängig.	
	[21], [22], [23]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Einnahme von Tamoxifen gilt als gesicherter Risikofaktor für das Auftreten eines EC. In einer Metaanalyse von 23 randomisierten Studien errechneten Braithwaite et al. [24] eine Erhöhung des relativen Risikos für die Entstehung eines EC um das 2,7-fache ($RR = 2,7$ [95 % CI 1,9–3,7]). Auch in einer Metaanalyse von drei Tamoxifen-Präventionsstudien kamen Nelson et al. [25] 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 [23]. Al-Mubarak et al. untersuchten den Einfluss einer Tamoxifentherapie > 5 Jahre gegenüber einer fünfjährigen Therapie und errechneten eine weitere Verdoppelung des EC-Risikos im Falle einer Verlängerung der Tamoxifentherapie auf 10 Jahre ($RR = 2,06$ [95 % CI 1,6–2,6]). Die number needed to harm, also jene Anzahl von Frauen, die behandelt werden können, bevor einer Frau durch die Therapie ein Schaden im Sinne eines zusätzlichen EC zugefügt wird, betrug in dieser Analyse 89.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit wird darauf hingewiesen, dass ein 2- bis 7-fach erhöhtes EC-Risiko unter Tamoxifenanwendung von >2 Jahren besteht, insbesondere bei Frauen mit vorbestehenden Endometriumpathologien [22].

Tamoxifen-induzierte EC weisen einen höheren Anteil an Typ-II-Karzinomen auf (8/34 [24 %] versus 28/495 [6 %]) [26]. Hinsichtlich der Abwägung des therapeutischen Nutzens von Tamoxifen in der adjuvanten Therapie des Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinoms und dem erhöhten Risiko für die Entstehung eines EC wird auf die interdisziplinäre S3-Leitlinie ‚Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms‘ (Stand: Februar 2020; AWMF-Registernummer 032-045OL; https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLK_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf) verwiesen.

3.1.5 Orale Kontrazeptiva

3.8	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 3	Orale Kontrazeptiva reduzieren das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms. Die Stärke des Effektes ist von der Einnahmedauer abhängig.	
	[27], [28], [29], [30]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

In einer aktuellen Übersichtsarbeit mit 4 Fall-Kontroll-Studien und 5 Kohortenstudien mit 308.198 Frauen und 3,9 Millionen Beobachtungsjahren zeigte sich eine Risikoreduktion um etwa die Hälfte ($OR 0,57$; 95% KI 0,43-0,77) für Frauen, die eine Pille angewandt hatten oder anwandten [27].

Der protektive Effekt der Pille betrifft sowohl EC als auch Ovarialkarzinome, wobei in diesem Fall der protektive Effekt bis 30 Jahre nach Absetzen der Pille persistiert [32]. Andere uterine Malignome wie Uterussarkome kommen bei Pillenanwenderinnen genauso häufig vor wie bei Nichtanwenderinnen [32].

3.1.6 Ovarielle Stimulationstherapie

3.9	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 3	Eine ovarielle Stimulationstherapie erhöht das Endometriumkarzinomrisiko im Vergleich zu populationsbasierten Kontrollen, nicht jedoch im Vergleich zu infertilen Frauen.	
	[33], [34]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die kontrollierte Stimulation der Ovarien mittels Gonadotropinen, Clomiphen und selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) wird zur Gewinnung von Eizellen im Rahmen der assistierten Reproduktion eingesetzt. Im Rahmen dieser Therapien kommt es auch zu einer Proliferation des Endometriums. In Fallkontrollstudien und Kohortenstudien wurde über ein erhöhtes EC-Risiko bei Frauen nach derartigen Therapien berichtet. Parazzini et al. [35] 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. [36] konnten allerdings in einer Metaanalyse von 9 Fallkontrollstudien zeigen, dass die Erhöhung des EC-Risikos nur im Vergleich zu populationsbasierten Kontrollen nachweisbar ist ($RR = 2,04$ [95 % CI 1,2–3,4]), nicht jedoch im Vergleich zu infertilen Kontrollen ($RR = 0,45$ [95 % CI 0,2–1,1]). Auch ein aktueller systematischer Review mit einer Meta-Analyse von 15 Studien fand kein erhöhtes EC-Risiko bei Frauen nach Fertilitätsbehandlungen, weder im Vergleich zu infertilen Frauen noch im Vergleich zu populationsbasierten Kontrollen oder fertilen Frauen [34]. Daher liegt der Grund für das mit einer Ovarstimulation in manchen Studien aufgefallene erhöhte EC-Risiko wahrscheinlich zum Teil in der Infertilität selbst und weniger in der Infertilitätsbehandlung. In einer Cochrane-Metaanalyse fand sich dementsprechend in 6 Studien mit subfertilen Frauen als Kontrollen kein Effekt einer Stimulationsbehandlung während in 15 Studien mit populationsbasierten Kontrollen ein erhöhtes EC-Risiko zu beobachten war [33], [30]. In 5 Studien wurden allerdings ausschließlich subfertile Frauen untersucht, wobei sich eine Assoziation zwischen einem erhöhten EC-Risiko und einer hohen Anzahl von Stimulationszyklen (>7) bzw. einer hohen kumulativen Clomiphen-Dosis (>2000 mg) zeigte, sodass ein dosisabhängiger Effekt nicht auszuschließen ist.

3.1.7 Tibolon

3.10	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 3	Unter Tibolon wurde ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms beobachtet.	
	[14] , [37]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das synthetische Steroid Tibolon, ein 19-Nortestosteron-Derivat, besitzt – insbesondere über seine aktiven Metaboliten – östrogene, gestagene und schwach androgene Partialwirkungen. Tibolon ist in Deutschland seit 1999 zur Behandlung klimakterischer Beschwerden als Folge des natürlichen und iatrogenen Eintritts der Menopause zugelassen. In der prospektiven Million-Women-Kohortenstudie war die Einnahme von Tibolon gegenüber keiner Hormonersatztherapie mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung eines EC assoziiert (RR = 1,79 [95 % CI 1,4–2,2]) [\[7\]](#).

Diese Risikoerhöhung wurde in einer weiteren prospektiven Kohortenstudie von Allen et al. an > 115.000 Frauen bestätigt (HR = 2,96 [95 % CI 1,7–5,3]) [\[11\]](#). In einer prospektiv-randomisierten, placebokontrollierten Studie an 3.519 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose führte die Anwendung von 1,25 mg Tibolon einmal täglich über 3 Jahre zu einer Vervierfachung der Rate an vaginalen Blutungen (2,8 % versus 10,8 %), einer Verdoppelung der Rate an Endometriumhyperplasien und einer grenzwertig signifikanten Erhöhung der EC-Häufigkeit [\[38\]](#) (4 versus 0 Fälle; p = 0,06).

Auch in einer Übersichtsarbeit von Sjögren et al. (28 Studien; systematischer Review) zeigte sich für Tibolon ein erhöhtes EC-Risiko [\[14\]](#).

In der Cochrane-Meta-Analyse von Formoso et al. zeigte sich hingegen in einer Analyse von 8 RCTs keine Erhöhung des EC-Risikos gegenüber Placebo (OR 2,04; 95% KI 0,79-5,24), wobei allerdings nur 21 EC-Fälle in den 8 eingeschlossenen Studien auftraten [\[37\]](#).

3.1.8 Weitere biologische Risikofaktoren

3.11	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 3	Ein spätes Menarchealter und ein spätes Alter bei der Geburt des letzten Kindes sind mit einem reduzierten Risiko, ein spätes Menopausenalter ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms assoziiert.	
	Starker Konsens	

3.12	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 3	Diabetes mellitus, eine gestörte Glucosetoleranz, das metabolische Syndrom und das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) erhöhen das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.	
	Starker Konsens	

3.13	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 3	Ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) erhöht das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.	
	Starker Konsens	

3.14	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 3	Eine hereditäre Prädisposition im Rahmen eines Lynch-Syndroms oder eines Cowden-Syndroms erhöht das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.	
	[39]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Der Zusammenhang zwischen dem EC-Risiko und dem Alter bei Menarche und Menopause sowie dem Alter bei der Geburt des letzten Kindes ist durch epidemiologische Studien gut belegt. Konkret reduzieren ein spätes Menarchealter und ein spätes Alter bei der Geburt des letzten Kindes das Risiko für das Auftreten eines EC, während ein spätes Menopausenalter das Risiko erhöht. Setiawan et al. [40] errechneten in einer Metaanalyse von 17 Fallkontroll- und Kohortenstudien eine relative Risikoreduktion von 13 % pro 5 Jahre Alterszunahme bei der Geburt des letzten Kindes. In einer prospektiven Kohortenstudie mit > 121.000 Frauen halbierte sich das EC-Risiko, wenn das letzte Kind mit 40 Jahren oder später geboren wurde. Bei einem Menarchealter ≥ 15 Jahre betrug die relative Risikoreduktion 34 % ($RR = 0,76$ [95 % CI 0,5–0,9]). Lag das Alter bei Menopause ≥ 55 Jahre, erhöhte sich das EC-Risiko um das 1,53-Fache (95 % CI 1,1–2,1) [41]. Die große prospektive Kohortenstudie EPIC mit > 300.000 Frauen kam zu ähnlichen Ergebnissen [28]. In dieser Studie betrug die relative Risikoreduktion bei einem Menarchealter ≥ 15 Jahre 36 % [$RR = 0,64$; 95 % CI 0,5–0,8]. Ein spätes Menopausenalter (≥ 55 Jahre) verdoppelte das Risiko ($HR = 2,36$ [95 % CI 1,7–3,2]).

Metabolische Faktoren spielen in der Entstehung des östrogenabhängigen Typ-I-EC eine wichtige Rolle. Der Zusammenhang 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 [42], [43], [44], [45], [46], [47]. Ob auch die krebsspezifische Mortalität bei Diabetikerinnen erhöht ist, ist allerdings umstritten. Liao et al. [46] 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. Auch eine Metaanalyse von 31 Studien mit 55.475 EC-Patientinnen fand bei Diabetikerinnen ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben und krebsspezifisches Überleben [48]. Huang et al. [44] und Zhang et al. [45] konnten diesen Effekt in einer Metaanalyse von 15 bzw. 21 Kohortenstudien allerdings 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 [49], [50], [51], [52]. Auch das metabolische Syndrom, charakterisiert durch die Faktoren abdominelle Fettleibigkeit, Bluthochdruck, Hypertriglyceridämie 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) [53]. Esposito et al. [54] 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 [55], [56]. 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 [57], [58]. 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]) [59], [60], [61]. Eine aktuelle Metaanalyse von

26 Studien zeigte ebenfalls ein um das 3,6-fache erhöhtes EC-Risiko bei Frauen mit PCOS [62]. Die Höhe des Body-Mass-Index (BMI) korreliert linear mit dem EC-Risiko. Ward et al. [63] 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. [17] 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. [64] (RR = 1,59 [95 % CI 1,5–1,7] pro 5 BMI-Schritten), basierend auf einer Metaanalyse von 141 Fallkontroll- und Kohortenstudien). Ein BMI ≥ 30 verdoppelt gegenüber Normalgewichtigen (BMI 18,5 bis 24,9 laut Definition der World Health Organization (WHO) das Risiko für die Entstehung eines EC [65], [66], [67].

Auch ein erhöhter BMI im Jugendalter ist mit einem erhöhten EC-Risiko im Erwachsenenalter assoziiert. In einer Metaanalyse von 37 prospektiven Studien erhöhte jeder 5 kg/m²-Schritt das EC-Risiko um 15% [68].

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 [67], [69].

Genetische Faktoren können die Entstehung eines EC fördern. Ein sehr hohes Lebenszeitrisiko 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“) [39]. 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. [70] 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 Mammakarzinoms, 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 [71]. 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 des Fehlens von diätetischen Interventionsstudien keine klar definierte Diät zur EC-Prävention empfohlen werden kann, ergeben sich doch aus den Studienergebnissen Hinweise darauf, welche Diätanteile eher als vorteilhaft und welche eher als nachteilig angesehen werden können. Bandera et al. [72] 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]) [73]. 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 [74]. Weitere Faktoren, die mit einem reduzierten EC-Risiko assoziiert sind und in Metaanalysen von Fallkontrollstudien identifiziert werden konnten, sind ein hoher Betakarotinanteil aus Speisequellen [75], ein hoher Anteil an Vitamin C und Vitamin E aus Speisequellen [75], sowie ein geringer Gesamtfettanteil [72] und ein geringer Anteil an rotem Fleisch [72]. 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 [76]. 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 biologischem Hintergrund, welche mit einem reduzierten Risiko für EC assoziiert sind, wurden Kaffee- und Teekonsum identifiziert. Aus Platzgründen und nicht ganz geklärter Relevanz wurde auf die Erstellung von Statements und Empfehlungen verzichtet.

Zum reduzierten EC-Risiko durch Kaffeekonsum:

[77], [78]; (RR = 0,74 [95 % CI 0,6–0,8]; Metaanalyse von 4 Kohortenstudien;

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

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

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

Zum reduzierten EC-Risiko durch Teekonsum:

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

Es führen ebenfalls zu einem reduzierten EC-Risiko:

Stillen: [82]; RR 0,76 [95 % CI 0,59–0,98]; Metaanalyse von 11 Fallkontrollstudien und 3 Kohortenstudien

Kalziumsupplemente: [83]; RR = 0,62 [95 % CI 0,4–0,9]; Metaanalyse von 2 Fallkontrollstudien.

Acetylsalizylsäure (ASS): [84]; 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 [85]; 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 Nacharbeit: Im Gegensatz zu den o. g. risikoreduzierenden Faktoren stellt Nacharbeit einen Risikofaktor für die Entwicklung eines EC dar. Nacharbeit wurde in einer prospektiven Kohortenstudie mit einem signifikant erhöhten Risiko für EC assoziiert [86]; RR = 1,47 [95 % CI 1,0–1,1]).

In einer Untersuchung von 171 publizierten Meta-Analysen zu insgesamt 53 Risikofaktoren für die Entwicklung eines EC erwiesen sich der BMI, das Taille-Hüft-Verhältnis und die Parität als die stärksten Risikofaktoren für die Entstehung eines EC [87].

3.2 Risikoreduzierende Faktoren

3.15	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 3	Körperliche Aktivität ist mit einem reduzierten Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms assoziiert.	
	[88], [89]	
	Starker Konsens	

3.16	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 3	Die Verwendung von Intrauterinpressaren (Kupferspirale oder therapeutisch eingesetzte Levonorgestrelspirale) ist mit einem reduzierten Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms assoziiert.	
	Starker Konsens	

3.17	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Evidenzlevel 3	Die Destruktion des Endometriums mittels Endometriumbalation oder Endometriumresektion ist mit einem reduzierten Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms assoziiert.	
	[90], [91], [92], [93]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Epidemiologische Daten, physiologische Überlegungen und Daten aus Beobachtungsstudien legen nahe, dass das EC-Risiko durch ausdauernde körperliche

Aktivität um etwa ein Drittel gesenkt werden kann. Randomisierte Interventionsstudien zu dieser Frage existieren nicht, so dass keine konkrete körperliche Aktivität als optimal für den Schutz vor einem EC benannt werden kann. Allerdings kann das ungefähre Ausmaß der notwendigen körperlichen Aktivität mit zumindest 1 Stunde pro Woche angegeben werden. Keum et al. [94] 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. [95] 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. [96] ($RR = 0,73$ [95 % CI 0,6–0,9] für Freizeitsport; Metaanalyse von 9 Kohortenstudien) und Voskuil et al. [97] ($RR = 0,77$ [95 % CI 0,7–0,9]; Metaanalyse von 7 Kohortenstudien).

Auch die Rezidivrate und die Gesamtmortalität sind bei Patientinnen mit EC und Adipositas gegenüber normalgewichtigen signifikant erhöht. In einer Metaanalyse von 45 Studien erhöhte ein $BMI \geq 30$ die Gesamtmortalität um 34% und die Rezidivrate um 28% [98].

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]) [99].

In einer Metaanalyse von 13 Studien bestätigen Zhang et al. den risikoreduzierenden Einfluss von Gewichtsabnahme und bariatrischen Operationen, weisen aber darauf hin, dass ein Wechsel zwischen Gewichtabnahme und Gewichtszunahme („weight cycling“) das EC-Risiko wahrscheinlich insgesamt erhöht [89].

Intrauterinpressare mit oder ohne lokale Abgabe von Levonorgestrel reduzieren das EC-Risiko. Vor allem die Levonorgestrelspirale führt zu einer effektiven und langfristigen Unterdrückung der Proliferation der Uterusschleimhaut. Daraus resultiert eine Halbierung des Risikos, ein EC zu entwickeln. Soini et al. [100] beobachteten in einer finnischen populationsbasierten Kohortenstudie an > 93.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-Intrauterinpressar wegen Hypermenorrhoe erhielten, mit 855.000 Beobachtungsjahren eine signifikante Reduktion der Inzidenz von EC um 50 % (IR 0,50; [95 % CI 0,3–0,7]) unter und nach Anwendung der Levonorgestrelspirale [100]. Auch eine Kupferspirale ohne lokale Hormonfreisetzung reduziert das EC-Risiko, allerdings mit einem geringeren Wirkungsgrad. In einer Metaanalyse von 17 Fallkontroll- und Kohortenstudien betrug die relative Risikoreduktion 19 % ($OR = 0,81$; 95 % CI 0,7–0,9) [101].

Bariatrische Chirurgie ist eine mittlerweile etablierte Form der Therapie von Patienten mit morbider Adipositas. Die dadurch bedingte Kalorienreduktion und Gewichtabnahme kann auch zu einer Reduktion des EC-Risikos führen. Ward et al. berichten über eine signifikante Risikoreduktion mit einem relativen Risiko von 0,29 (95 % CI 0,3–0,3) bei Frauen nach bariatrischer Chirurgie anhand einer retrospektiven Kohortenstudie mit > 7 Millionen Datensätzen [102]. Bariatrische Chirurgie bei hochgradig adipösen Frauen ($BMI > 40$) mit EC wurde in einem theoretischen Markov-Modell von Neff et al. als effektive Maßnahme hinsichtlich Gesamtüberleben,

Steigerung der Lebensqualität und als insgesamt kosteneffiziente Maßnahme beschrieben [103].

Eine aktuelle Metaanalyse von 7 Studien mit 150.537 Frauen nach bariatrischer Operation und 1.461.938 Kontrollen belegt eine EC-Risikoreduktion um 67% (RR 0,33; 95% KI 0,21-0,51) [104].

Auch die Anwendung von Bisphosphonaten zur Behandlung einer Osteoporose ist laut einer Metaanalyse von 34 Studien mit 4.508.261 untersuchten Frauen mit einem reduzierten Risiko für EC assoziiert (RR 0,75; 95% KI 0,61-0,94) [105].

Die Einnahme von Statinen ist ebenfalls invers mit dem Risiko ein EC zu entwickeln korreliert. In einer Metaanalyse führte eine Statintherapie zu einem reduzierten EC-Risiko (RR 0.81; 85% KI 0.70-0.94) und auch zu einer reduzierten krebspezifischen Mortalität (0.71; 95% KI 0.64-0.80) [106].

Die Endometriumablation bzw. die Endometriumresektion als Therapie von Blutungsstörungen führt zu einem signifikant reduzierten Risiko für die Entstehung eines EC. In mehreren retrospektiven Analysen führte die Endometriumablation bzw. die Endometriumresektion zu einer >90%-igen Reduktion der erwarteten EC-Inzidenz [90], [91], [92], [93]. In einer systematischen Übersichtsarbeit mit gepoolter Analyse von 11 Studien und 29102 Frauen nach Endometriumablation bzw. Endometriumresektion lag die Inzidenz des EC zwischen 0% und 1.6%. Insgesamt wurden nach 29102 Eingriffen lediglich 38 Fälle von EC diagnostiziert. Es kann also davon ausgegangen werden, dass eine Endometriumablation bzw. eine Endometriumresektion zu den effektivsten Methoden der EC-Prävention zu zählen ist.

3.3 Zusammenfassender Überblick über die risikoerhöhenden und risikoreduzierenden Faktoren

Tabelle 9: Das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms

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

4 Früherkennung und Diagnostik des Endometriumkarzinoms

4.1 Früherkennung/Diagnostik bei asymptomatischen Frauen

4.1.1 Asymptomatische Frauen ohne erhöhtes Risiko

4.1	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Die vorliegenden Daten zeigen, dass Früherkennungsuntersuchungen von asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom mit transvaginalem Ultraschall die endometriumkarzinomspezifische Mortalität nicht senken.	
	Starker Konsens	

4.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Eine transvaginale Ultraschalluntersuchung bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom zum Zwecke der Früherkennung des Endometriumkarzinoms soll nicht durchgeführt werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Im Rahmen der Betrachtung der diagnostischen Verfahren bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines EC sollten diese von den Verfahren einer möglichen Früherkennung – auch im Rahmen eines Screeningverfahrens – unterschieden werden. Die Frage der Wertigkeit einer sonographischen Untersuchung wurde über eine externe Literaturrecherche analysiert [107], diese ist zudem auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/home/>) und den Seiten der AWMF ([Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, AWMF et al. 2009](#)) frei verfügbar. Dabei wurde nur eine relevante Studie identifiziert. Diese als Kongressabstract publizierte Studie von Woolas et al. [108] untersuchte ein Subkollektiv von 3.646 asymptomatischen Frauen mit intaktem Uterus, die im Rahmen der United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) jährlich mit transvaginalem Ultraschall untersucht wurden .

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

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

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

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

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

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

Bei einer Beschränkung auf die 96 Fälle von EC und Hyperplasien, die ohne anamnestische Hinweise auf postmenopausale Blutungen diagnostiziert worden waren, errechneten die Autoren eine Sensitivität von 77,1 % und eine Spezifität von 85,5 % [109].

In einer von Breijer et al. [110] durchgeföhrten Metaanalyse von 32 bis 2011 publizierten Studien zur diagnostischen Wertigkeit von transvaginaler Sonographie zur Früherkennung von EC oder atypischer Endometriumhyperplasien wurde in einem Gesamtkollektiv von 11.100 asymptomatischen postmenopausalen Frauen eine Inzidenz von 0.62% (95%CI, 0.42–0.82%) für das EC und von 0.59% (95% CI, 0.22–0.96%) für die atypische Hyperplasie ermittelt. Für einen Schwellenwert von ≥ 5 mm wurden in dem analysierten Datenpool EC mit einem Schwellenwert von ≥ 5 mm Endometriumdicke mit einer Sensitivität von 0.83 und einer Spezifität von 0.72 erfasst.

Alcázar et al. [111] überprüften im Rahmen einer Metaanalyse die von Smith-Bindman et al. [112] aufgestellte Hypothese, dass asymptomatische postmenopausale Frauen mit einer Endometriumdicke ≥ 11 mm ein vergleichbares Risiko für ein EC aufweisen wie Frauen mit einer Postmenopausenblutung und einer Endometriumdicke ≥ 5 mm. Auf der Basis von 4751 untersuchten asymptomatischen postmenopausalen Frauen aus 9 Studien wurde für eine Endometriumdicke ≥ 11 mm ein relatives Risiko von 2.59 (95% CI: 1.66-4.05, P < .001) für ein EC berechnet [111].

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

4.1.2 Asymptomatische Frauen mit erhöhtem Risiko

4.3	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Die vorliegenden Daten zeigen, dass Früherkennungsuntersuchungen von asymptomatischen Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom (wie Lynch-Syndrom, Adipositas, Diabetes mellitus, Hormonersatztherapie, metabolisches Syndrom, PCO-Syndrom) mit transvaginalem Ultraschall die endometriumkarzinomspezifische Mortalität nicht senken.	
	Starker Konsens	

4.4	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 4	Die vorliegenden Daten zeigen, dass Früherkennungsuntersuchungen mit Endometriumbiopsie, Pipelle, Tao Brush, Tumormarker, fraktionierter Abrasio oder Hysteroskopie von asymptomatischen Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom (wie Lynch-Syndrom, Adipositas, Diabetes mellitus, Hormonersatztherapie, metabolisches Syndrom, PCO-Syndrom) die endometriumkarzinomspezifische Mortalität nicht senken.	
	Starker Konsens	

4.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Eine transvaginale Ultraschalluntersuchung bei asymptomatischen Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom (wie Lynch-Syndrom, Adipositas, Diabetes mellitus, Hormonersatztherapie, metabolisches Syndrom, PCO-Syndrom) zum Zwecke der Früherkennung des Endometriumkarzinoms soll nicht durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Durchführung von Früherkennungsmaßnahmen in Subkollektiven mit erhöhtem Risiko für ein EC wie Adipositas, Diabetes mellitus, laufende Hormonersatztherapie, Tamoxifentherapie sowie vorbekannter Hyperplasie führt bei asymptomatischen

Frauen zu keiner klinisch relevanten Verbesserung der Treffsicherheit. In der o.g. Fall-Kontrollstudie von Jacobs et al. wiesen 25% des Kollektivs spezielle Risikofaktoren für ein EC auf. Die multivariate Datenanalyse ergab in diesem Subkollektiv keine verbesserte Sensitivität oder Spezifität.

Für die Bewertung des Nutzens einer transvaginalen Ultraschallunteruntersuchung bei Patientinnen mit Lynch-Syndrom erfolgte eine externe Literaturanalyse. 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 schon vom Konzept her schlecht geeignet für die Bewertung eines Nutzens des transvaginalen Ultraschalls als Screeningmethoden, da hier eine ganze Reihe von Tests für das Screening benutzt wurde.

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

In der Studie von Manchanda et al. 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 EC möglich.

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

Bei einer familiären Belastung mit Lynch-Syndrom (HNPCC) kann nach den Empfehlungen des deutschen und des internationalen HNPCC-Konsortiums den Mutationsträgerinnen ein strukturierter Algorithmus zur Früherkennung des EC angeboten werden. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch diese Screeninguntersuchung wurde allerdings nicht gezeigt (s. Kapitel „Hereditäre EC“; [113]).

4.1.3 Asymptomatische Frauen unter Tamoxifentherapie

4.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
A	Bei asymptomatischen Patientinnen unter einer Tamoxifentherapie soll die transvaginale Ultraschalluntersuchung zur Früherkennung eines Endometriumkarzinoms nicht durchgeführt werden. Dies gilt auch für die verlängerte Therapie über 10 Jahre.	
3	[114], [22]	
Starker Konsens		

Hintergrund

Tamoxifen ist ein selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator und wird in großem Umfang in der Brustkrebstherapie eingesetzt. In der Studie von Gao et al. [115] zeigte die transvaginale Sonographie bei 97 Patientinnen aber lediglich eine Spezifität von 63,6 % bei einer Sensitivität von lediglich 81,1 % für die Detektion eines EC. Der positive prädiktive Wert betrug nur 72,9 % und der negative prädiktive Wert lag bei 73,7 %. Dies unterstreicht die Tatsache, dass die transvaginale Sonographie nur sehr unzureichend in der Lage ist, pathologische Veränderungen des Endometriums im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung bei Tamoxifentherapie sicher zu erfassen.

In der Arbeit von Bertelli et al. [116] wurden 164 asymptomatische Patientinnen mittels transvaginalen Sonographie untersucht. In dieser Studie hatten zwar 54 % der postmenopausalen Patientinnen eine sonographische Dicke von mehr als 5 mm, aber die Bildgebung korrelierte nicht mit pathologischen Veränderungen der Schleimhaut.

Der ungünstige Vorhersagewert der transvaginalen Sonographie unter Tamoxifentherapie wurde auch in der prospektiven Studie von Gerber et al. [117] bestätigt. Bei 247 mit Tamoxifen behandelten Patientinnen (20 bis 30 mg/Tag für > 2 Jahre) und 98 Patientinnen in der Kontrollgruppe erfolgte die transvaginale Sonographie alle sechs Monate für fünf Jahre. Bei Patientinnen mit mehr als 10 mm endometrialer Dicke erfolgte die Untersuchung dann alle drei Monate. Die Dicke des Endometriums betrug $3,5 \pm 1,1$ mm vor der Behandlung und stieg auf $9,2 \pm 5,1$ mm nach drei Jahren ($p < 0,0001$). Dieser Anstieg war signifikant gegenüber der Kontrollgruppe. 52 Patientinnen mit verdicktem und/oder suspektem Endometrium erhielten eine histologische Abklärung mit Hysteroskopie und Kürettage. 28 Patientinnen zeigten eine Atrophie, Polypen fanden sich bei neun Patientinnen, eine Hyperplasie bei vier Patientinnen und ein EC bei einer Patientin. Es kam zu vier Perforationsverletzungen [117].

In einer weiteren Übersichtsarbeit von Fung-Kee-Fung et al. [118] zeigten alle Patientinnen mit einem EC zudem eine vaginale Blutung als klinisches Zeichen einer schwerwiegenden Endometriumpathologie. Über sechs Jahre hinweg wurden 304 Frauen in die Studie eingeschlossen. Zu Beginn erhielten alle Patientinnen eine Endometriumbiopsie. Über diesen Zeitraum wurden 1.061 Ultraschalluntersuchungen durchgeführt. 32 % der Ultraschalluntersuchungen beschrieben einen auffälligen

Befund. 80 % dieser Auffälligkeiten ergaben den histologischen Nachweis eines Polypen, sechs EC wurden entdeckt. Alle diese Patientinnen hatten irreguläre vaginale Blutungen. Für einen Cut-off von 9 mm betrug die Sensitivität 63,3 %, die Spezifität lag bei 60,4 %, der PPV war 43,3 % und der NPV 77,5 %. Der PPV für ein EC lag bei 1,4 % [118].

Saccardi et al. [119] zeigten in einer longitudinalen Kohortenstudie mit 151 Patientinnen unter Tamoxifentherapie, dass es bei fehlender atypischer Blutung keinen einzigen Fall eines EC gab, unabhängig von der endometrialen Dicke und der Dauer der Tamoxifentherapie.

Eine Metaanalyse von vier randomisierten Studien zur verlängerten Tamoxifentherapie bestätigte ein EC-Risiko von bis zu 2 % während der verlängerten Tamoxifentherapie [Fleming, CA et al. 2018], [22].

4.1.4

Postmenopausale Hormonersatztherapie (HRT)

Postmenopausal wird die Endometriumdicke durch die Einnahme einer Hormonersatztherapie (HRT) beeinflusst, ebenso das Risiko für das Auftreten eines EC. Die Art der HRT ist auch für die sonographische Beurteilung der Endometriumdicke von Bedeutung. In einer Studie von Van den Bosch et al. [120] 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 [120]. Die Endometriumdicke unter einer sequenziellen HRT ist damit um 1,4 mm signifikant dicker als unter der Einnahme von Tibolon oder einer kontinuierlichen HRT ($p = 0,0001$). Verwendet man die Cut-off-Werte von Patientinnen ohne HRT für Patientinnen, die eine HRT einnehmen, so liegt eine niedrigere diagnostische Spezifität für das Erkennen eines EC vor, v. a. bei Patientinnen unter sequenzieller HRT.

4.1.5 Sonographisch auffälliges Endometrium & Endometriumpolypen

4.7	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Asymptomatischen postmenopausalen Frauen sollte im Fall einer transvaginalsonographischen Verdachtsdiagnose eines verdickten Endometriums >10 mm eine histologische Abklärung angeboten werden.	
Evidenzlevel 3	[111], [112], [121]	
	Starker Konsens	

4.8	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Asymptomatischen postmenopausalen Frauen kann im Fall der transvaginalsonographischen Verdachtsdiagnose eines Endometriumpolypen abhängig von der Sonomorphologie und vom individuellen Risikoprofil eine Hysteroskopie und Abrasio bzw. Resektion angeboten werden. Bei sonographisch unauffälligen Endometriumpolypen sollte in Abwesenheit relevanter Risikofaktoren konservativ vorgegangen werden.	
Evidenzlevel 3	[122], [123], [124], [125], [126]	
	Konsens	

Bei der Abklärung und Differenzialdiagnostik von gynäkologischen Befunden hat die transvaginale Ultraschalluntersuchung den höchsten Stellenwert unter den bildgebenden Verfahren [127]. Im Rahmen der gynäkologischen Untersuchungen in der niedergelassenen Praxis und im Krankenhaus treten dabei häufig sonographisch auffällige Endometriumbefunde auf, auch wenn diese nicht im Rahmen eines organisierten oder opportunistischen Screenings erhoben werden. Zu diesen sonographischen Auffälligkeiten zählen v.a. das verdickte Endometrium und Endometriumpolypen.

Endometriumhyperplasie

Die sonographische Beurteilung des Endometriums umfasst neben der Messung der Endometriumbdicke die sonomorphologische Beschreibung der Endometriumgrenzen, des Binnenechos sowie die farbdopplersonographische Darstellung der Perfusion [128]. Die Bestimmung der Endometriumbdicke ist als Einzelparameter für die Differenzialdiagnose zwischen physiologischen, benignen oder malignen Befunden nicht trennscharf genug [129].

Es gibt allerdings Hinweise auf ein signifikant erhöhtes EC-Risiko bei asymptomatischen postmenopausalen Frauen mit einer Endometriumdicke $\geq 11\text{ mm}$, die als Zufallsbefund oder im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen auffällt. Alcazar et al. [111] überprüften im Rahmen einer Metaanalyse die von Smith-Bindman et al. [112] aufgestellte Hypothese, dass asymptomatische postmenopausale Frauen mit einer Endometriumdicke $\geq 11\text{ mm}$ ein vergleichbares Risiko für ein EC aufweisen wie Frauen mit einer Postmenopausenblutung und einer Endometriumdicke $\geq 5\text{ mm}$. Auf der Basis von 4751 untersuchten asymptomatischen postmenopausalen Frauen aus 9 Studien wurde für eine Endometriumdicke $\geq 11\text{ mm}$ im Vergleich zu $<11\text{ mm}$ ein relatives Risiko von 2.59 (95% CI: 1.66-4.05, $P < 0.001$) für ein EC berechnet [111]. In einer prospektiven Registerstudie mit 1024 postmenopausalen asymptomatischen Frauen ohne Tamoxifeneinnahme bzw. ohne Hinweis auf HNPCC, bei denen wegen eines verdickten Endometriums eine Abrasio durchgeführt wurde, betrug im Fall einer sonographisch gemessenen Endometriumdicke $>11\text{ mm}$ die Prävalenz eines EC 6.7% und die kombinierte Prävalenz einer atypischen Endometriumhyperplasie oder eines EC 7.9% [130].

Andere Studien fanden bei einer Endometriumdicke $>10\text{ mm}$ eine Prävalenz von EC oder atypischer Endometriumhyperplasie von 3.7% [131] bzw. 3% bei einer Endometriumdicke $>10\text{ mm}$ [132]. In einer weiteren Studie an 268 asymptomatischen postmenopausalen Frauen mit verdicktem Endometrium wurden alle EC-Fälle bei Frauen mit einer Endometriumdicke $\geq 10\text{ mm}$ entdeckt [133].

Li et al. [121] kommen in einer Metaanalyse von 7 Studien mit insgesamt 2986 asymptomatischen postmenopausalen Patientinnen zu dem Schluss, dass die sonographisch bestimmte Endometriumhöhe von $\geq 11\text{ mm}$ den optimalen Grenzwert für die Diagnose eines EC oder einer atypischen Hyperplasie darstellt.

Insgesamt sollte daher Frauen, bei denen im Rahmen einer Transvaginalsonographie eine Endometriumdicke $>10\text{ mm}$ erhoben wurde und dieser Befund nicht durch eine Hormonersatztherapie oder Tamoxifengabe erklärbar ist, eine histologische Abklärung angeboten werden. Dies gilt insbesondere, wenn weitere sonographische Hinweiszeichen für ein EC (inhomogenes Binnenecho, unterbrochene oder nicht darstellbare Mittellinie, irreguläre Berandung, atypische Vaskularisation) vorliegen [134].

Endometriumpolypen

Neben der Beurteilung der Endometriumdicke und -textur können auch intrakavitäre Raumforderungen dargestellt und Endometriumpolypen sonomorphologisch, ggf. nach transzervikaler Instillation von Kochsalz (Sonohysterographie) mit hoher Validität diagnostiziert werden. In einer Metaanalyse von Bittencourt et al. betrug die Sensitivität für die 2D-Kontrastsonographie zum Nachweis eines Polypen 93% (95% CI 89-96%) bei einer Spezifität von 81% (95% CI 76%-86%) [122]. Nach der Metaanalyse von Nieuwenhuis et al. hat die 3D-Kontrastsonographie keine wesentlichen Vorteile für den Nachweis eines Polypen gegenüber der 2D-Technik, die Sensitivität war zwar bei der 3D-Technik mit 96,3% (95% CI 79.4%-99.4%) höher, aber die Spezifität war vergleichbar und statistisch waren die Unterschiede nicht signifikant [123]. Die Metaanalyse von Vroom zeigte für die saline Kontrastsonographie eine Sensitivität von 85,1% (95% CI 66,9-100%) und eine Spezifität von 84,5% (95% CI 68,1-100%) [124]. Die in der Literatur angegebene Prävalenz von Endometriumpolypen liegt – abhängig von im untersuchten Kollektiv vorliegenden Risikofaktoren wie Lebensalter, Menopausenstatus und Blutungssymptomatik – zwischen 7,5 und 34,9% [135]. In der

Gesamtbevölkerung dürfte die Prävalenz bei etwa 8% liegen. In einer Zufallsstichprobe der dänischen Bevölkerung wurden bei 48 von 619 (7,8%) untersuchten Frauen zwischen 20 und 80 Jahren Endometriumpolypen diagnostiziert [136]. Die Prävalenz von atypischen Hyperplasien lag in diesem Kollektiv bei 1,5%, EC wurden nicht registriert. In einer Querschnittsstudie aus zufällig ausgewählten 45- bis 50-jährigen asymptomatischen norwegischen Frauen wurden bei 31 von 258 Frauen (12%) Endometriumpolypen diagnostiziert [137]. Bei einer Verlaufskontrolle nach 12 Monaten waren in 25% der Fälle keine Polypen mehr darstellbar, bei persistierenden Befunden erfolgte die hysteroskopische Resektion. In keinem der Fälle wurden atypische Endometriumhyperplasien oder EC entdeckt. Die Daten sprechen dafür, dass in unselektionierten oder in low-risk-Kollektiven die Mehrzahl der Endometriumpolypen benigne sind. Allerdings besteht, abhängig vom Vorliegen verschiedener Risikofaktoren, ein Risiko von bis zu 12% für eine maligne Transformation der Polypen oder ein gleichzeitig bestehendes EC. Clarke et al. errechneten in einer Metaanalyse von 7 Studien bei Frauen mit Endometriumpolypen und Postmenopausenblutung (n=2801) ein Risiko von 3% (CI 3% - 4%) [125]. In einer Metaanalyse aus 41 retrospektiven und 10 prospektiven Studien (n=35.345) lag die Prävalenz von atypischen Hyperplasien oder EC bei Frauen mit Endometriumpolypen insgesamt bei 2,7%. [138] . Das Malignitätsrisiko ist bei prämenopausalen Frauen signifikant niedriger (1,2%, CI 0,84 – 1,84) als bei postmenopausalen Frauen (4,9% CI 4,04 – 6,01). Bei atypischen uterinen Blutungen wurden bei 4,7% (CI 4,35 – 5,20) der Frauen mit Endometriumpolypen EC registriert gegenüber 2,29% (CI 2,02 – 2,61) bei asymptomatischen. Eine neuere Literaturrecherche von Vitale et al. kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Demnach sind bei Vorliegen von Endometriumpolypen abnorme uterine Blutungen, Postmenopause, Lebensalter >60J, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und die Einnahme von Tamoxifen mit einer signifikanten Erhöhung des EC-Risikos verbunden [126]. Multiple Polypen sind bei symptomatischen postmenopausalen Patientinnen mit einer weiteren Erhöhung des Malignomrisikos assoziiert [139]. Die Bedeutung der sonographisch bestimmten Größe eines Endometriumpolypen als Prognosefaktor für die Dignität wird in der Literatur kontrovers beurteilt. In einer aktuellen retrospektiven Fallstudie von Patrizi et al. wurden bei 1020 prä- und postmenopausalen Frauen aus einem Risikokollektiv, die wegen atypischen uterinen Blutungen, Schmerzsymptomatik, Einnahme von Tamoxifen oder wegen sonographisch auffälligem Endometrium hysteroskopiert wurden, in 852 Fällen entweder sonographisch oder hysteroskopisch Endometriumpolypen festgestellt [140]. Die Mehrzahl der EC und atypischen Hyperplasien wurden bei postmenopausalen Patientinnen diagnostiziert (1,94% EC und 2,91 atypische Hyperplasien in der Postmenopause vs. 0 EC bzw. 0,99% atypische Hyperplasien bei prämenopausalen Frauen). Die Autoren fanden einen signifikanten Größenunterschied zwischen benignen und malignen Läsionen (9,27+-3,98mm vs. 12,68+-7,29mm). Verbindliche Schwellenwerte, ab denen eine histologische Abklärung eines Endometriumpolypen erfolgen sollte, lassen sich jedoch aufgrund der niedrigen Anzahl von EC in den einzelnen Studien und des heterogenen Untersuchungskollektivs nicht ableiten. Auch Akis et al. beschreiben in einer retrospektiven Fallstudie eines heterogenen Kollektivs von 269 Patientinnen mit sonographisch diagnostizierten Endometriumpolypen (die Mehrzahl davon prämenopausale Frauen mit Blutungssymptomatik) einen Zusammenhang zwischen Polypgröße und Dignität [141]. Im untersuchten Kollektiv wurden bei einer Größe 30mm 18,8% prämalige und maligne Befunde diagnostiziert. Die klinische Aussagekraft dieser Daten wird aber durch die Tatsache limitiert, dass im gesamten Kollektiv insgesamt nur 2 EC und 4 atypische Hyperplasien registriert wurden. Auch

eine Metaanalyse spricht gegen einen Zusammenhang zwischen Polypgröße und Malignitätsrisiko [126].

Zusammenfassend ist das weitere Vorgehen nach sonographischer Diagnose eines Endometriumpolypen neben der sonomorphologischen Beurteilung (Begrenzung, Binnenstruktur, Gefäßmuster) von einer sorgfältigen Evaluation von Risikofaktoren wie Blutungssymptomatik, Lebensalter, Menopausenstatus, Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas und Einnahme von Tamoxifen abhängig. Postmenopausalen Frauen mit Endometriumpolypen und Blutungssymptomatik soll generell zu einer histologischen Abklärung geraten werden (siehe 4.3). Bei asymptomatischen postmenopausalen Frauen mit sonomorphologisch unauffälligen Endometriumpolypen sollte in Abwesenheit relevanter Risikofaktoren konservativ vorgegangen werden.

4.2 Abklärung bei abnormalen prämenopausalen uterinen Blutungen

4.9	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 2	Das Risiko für ein Endometriumkarzinom oder eine atypische Endometriumbildung bei prämenopausalen Frauen mit abnormalen uterinen Blutungen liegt unter 1,5 %.	
	Starker Konsens	

4.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Frauen mit prämenopausaler abnormaler uteriner Blutung sollten zunächst pathologische Befunde, die nicht diese Leitlinie betreffen (z.B. gestörte Frühschwangerschaften, Zervixpathologien, Myome) klinisch und sonographisch ausgeschlossen werden. Bei Frauen mit Endometriumbefunden ohne sonographische Malignitätskriterien und ohne Risikofaktoren (suspekte Zytologie, Adipositas, Lynch-Syndrom, Diabetes, Polypen) sollte zunächst ein konservativer Therapieversuch unternommen werden, sofern die Blutung nicht hämodynamisch relevant ist. Bei Versagen der konservativen Therapie sollte eine Hysteroskopie/Abrasio erfolgen.	
	Konsens	

4.11	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 3	Für die sichere Diagnose eines Endometriumkarzinoms ist die Hysteroskopie in Kombination mit fraktionierter Abrasio der Goldstandard.	
	[142]	
	Starker Konsens	

4.12	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 3	Die diagnostischen Verfahren wie Pipelle und Tao Brush bei der symptomatischen Patientin zeigen in kleineren Serien vergleichbare positive und negative prädiktive Werte in der Diagnose von Endometriumkarzinomen wie eine Abrasio plus Hysteroskopie. Größere vergleichende Studien fehlen jedoch.	
	Starker Konsens	

4.13	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Eine flächendeckende, qualitätsgesicherte Verfügbarkeit von Verfahren wie Pipelle und Tao Brush ist derzeit in Deutschland nicht gegeben.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Pennant et al. [143] analysierten in einem systematischen Review die Daten aus 65 Studien mit 29.095 prämenopausalen Frauen mit abnormer uteriner Blutung, die histologisch abgeklärt wurden. Das Risiko für ein EC betrug 0,33 % (95 % CI 0,23–0,58 %). Das Risiko für ein EC oder eine atypische Endometriumhyperplasie lag bei 1,31 % (95 % CI 0,96–1,8). Lag eine verstärkte/verlängerte Menstruationsblutung (Menorrhagie) vor, betrug das EC-Risiko 0,11 % (95 % CI 0,04–0,32), bei Zwischenblutungen belief es sich auf 0,52 % (95 % CI 0,23–1,16 %). Die Autoren zogen die Schlussfolgerung, dass prämenopausale Frauen mit abnormer uteriner Blutung zunächst eine medikamentöse Behandlung erhalten sollten. Nur wenn diese nicht wirkt, sollte eine weitere Abklärung erfolgen [143].

Van den Bosch et al. [129] fanden bei 1373 prämenopausalen Patientinnen mit atypischen uterinen Blutungen nur in 1,2% der Fälle ein EC und in 0,7% eine atypische Hyperplasie. Häufigste Diagnosen in diesem Kollektiv waren funktionelle Blutungen, intrakavitäre Myome und benigne Endometriumpolypen. Die sonographisch gemessene Endometriumsdicke ist für die Differenzialdiagnose zwischen benignen und malignen Befunden in der Prämenopause wegen fehlender Trennschärfe nicht geeignet. Die Autoren empfehlen eine sorgfältige sonomorphologische Evaluation der Uteruswand und des Endometriums anhand der IETA (International Endometrial Tumor Analysis) Kriterien [128]. Glatt begrenzte Befunde, die Darstellung eines nicht unterbrochenen Mittelechos, die typische Dreischichtung des Endometriums sowie der farbdopplersonographische Ausschluss atypischer Gefäßmuster gelten als Benignitätskriterien.

Für die Ursache einer abnormen prämenopausalen Blutung (AUB) (ICD-10 N92.4) liegt eine FIGO-Klassifikation vor [144].

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

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

In der Arbeit von Wise et al. [145] wurden 916 Patientinnen retrospektiv ausgewertet. 5 % der Patientinnen hatten eine komplexe Hyperplasie oder ein EC. Dabei zeigte sich, dass Frauen mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ein vierfach höheres Risiko für eine atypische Hyperplasie oder ein EC hatten (95 % CI 1,36–11,74). Auch Nulliparität (OR = 3,08; 95 % CI 1,43–6,64) und schwere Anämie (OR = 2,23; 95 % CI 1,14–4,35) waren mit einem erhöhten Auftreten von endometrialen Pathologien verbunden. Keinen Einfluss hatten Alter, Diabetes mellitus und die Regelamnese [145].

Eine retrospektiven Kohortenstudie zeigte einen möglichen klinischen Benefit der Bestimmungen von Tumormarkern wie HE4, CA 125 oder CA 19-9 in der Risikostratifizierung von Frauen mit atypischen uterinen Blutungen [146].

In der Metaanalyse von Li betrug die gepoolte Sensitivität für HE4 0.65 (0.56-0.73) bei einer Spezifität von 0.91 (0.84-0.95) [147].

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

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

Die im Allgemeinen durchgeführte operative Abklärung ist eine zumeist ambulante Gebärmutterspiegelung mit Gewinnung einer Histologie. Bis zur endgültigen operativen Versorgung vergehen mehrere Tage bis zu Wochen. Für den Einfluss dieser Wartezeit auf die Prognose des EC gibt es nur wenige Arbeiten. Matsuo et al. [148] 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 [148]. In einem systematischen Review von Clark et al. [149] über 56 Studien mit insgesamt 26.346 Frauen (Likelihood Rагtio (LR) von 60,9 (95 % CI 51,2–72,5)) wird die Bedeutung der Hysteroskopie als diagnostisches Tool dargelegt, schränkt aber durch die relativ schlechte LR von 0,15 (95 % CI 0,13–0,18) für ein negatives (unauffälliges) Ergebnis die diagnostische Kraft hinsichtlich der Unterscheidung zwischen sicher malignen und benignen Befunden deutlich ein. In einer retrospektiven Kohortenstudie von Svirsky et al. [150] konnte unter 639 Patientinnen mit abnormaler uteriner

Blutung mit der Kürettage alleine nur in 8,4 % der Fälle eine Ursache sicher detektiert werden.

Die „blinde“ Endometriumbiopsie ist als nicht effektiv für den sicheren Ausschluss eines EC anzusehen, da gegebenenfalls fokale Läsionen nicht erfasst werden. Die Übereinstimmung zwischen der Gradingeinteilung am Abradat mit der Gradingeinteilung am Hysterektomiepräparat wurde von Leitao et al. [151] untersucht. In die Auswertung gingen aus 1.423 Patientinnen letztlich 490 ein. Dabei zeigte sich eine Übereinstimmung im Grading zwischen Abradat und Hysterektomiepräparat von 85 %. Huang et al. [152] fanden für 360 Patientinnen eine Übereinstimmung von 93,8 % bis 97 % für gut differenzierte EC 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. [153] wurden 1.286 Patientinnen mit vaginaler Blutung untersucht. Dabei wurde bei zwei von 29 Patientinnen mit einem EC eine sonographische Dicke von unter 5 mm festgestellt, und bei zehn Patientinnen wurde das EC im Rahmen der Hysteroskopie übersehen. Dabei konnte der Operateur aber nur mit ja oder nein auf die Frage nach einem Karzinom antworten [153]. In der Arbeit von Dueholm et al. [154] 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)) [154]. Bei klinischem Verdacht auf ein EC ist die Hysteroskopie auch unter der Verwendung von Scoring-Systemen bisher nicht in der Lage, sicher zwischen prämalignen 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. [155] wurden 65 Patientinnen mit gesichertem EC untersucht und eine Sensitivität von $83 \pm 5\%$ (54/65) gefunden. 127 Patientinnen wurden in der Studie von Tanriverdi et al. [156] zunächst mit der Pipelle und dann mit klassischem Verfahren untersucht. Die Übereinstimmung betrug 79 % (100/129).

In der Studie von Del Priore et al. [157] 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. [158] wurden 100 Patientinnen mit Pipelle untersucht, gefolgt von einer normalen Ausschabung. Es wurden zwei EC gefunden und für diese zeigte die Pipellenuntersuchung eine Sensitivität, Spezifität, einen PPV und NPV von 100 % bei der Diagnose eines EC.

In der Studie von Abdelazim et al. [159] wurden 220 Patientinnen vor der eigentlichen klassischen Dilatation und Kürettage einem Tao-Brush-Verfahren unterzogen. Der Tao Brush zeigte eine Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 100 % für den Nachweis oder Ausschluss eines EC. In der Arbeit von Sanam und Majid [160] wurden 130 Patientinnen analysiert, die mit vaginaler Blutung zur Untersuchung kamen. Zunächst

erfolgte eine Pipelle-Anwendung, dann eine Dilatation und Kürettage. Die Übereinstimmung in der Diagnose betrug 100 %. In den Arbeiten von Wu et al. wurden zum einen 200 [161], in einer weiteren Studie dann 633 Tao-Brush-Untersuchungen ausgewertet [162]. Die Sensitivität lag bei 100 % und die Spezifität bei 96 % für Karzinome.

In der Vergleichsstudie von Williams et al. [163] mit 200 Patientinnen zeigte der Tao Brush eine bessere Materialausbeute als die Pipelle ($p < 0,001$). Bei Frauen ohne Entbindung waren beide Verfahren gleich häufig nicht durchführbar ($p < 0,001$). Bei postmenopausalen Frauen wurden häufiger mit der Pipelle inadäquate Proben gewonnen ($p < 0,001$). Die Patientinnen bevorzugten den Tao Brush ($p < 0,001$). Auch in der Übersichtsarbeit von Critchley et al. [164] wird deutlich, dass bei den minimal-invasiven diagnostischen Verfahren der Tao Brush einen der Hysteroskopie vergleichbaren Stellenwert erreicht.

In der Arbeit von Al-Azemi et al. [165] 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.

In der Metaanalyse von Narice wird anhand von über 7300 Datensätzen eine vergleichbare Güte zwischen dem Einsatz von Pipelle und einer einfachen Kürettage beschrieben. So wird der Pipelle ein Stellenwert in der ambulanten Abklärung von abnormen uterinen Blutungen der prämenopausalen Patientin zugewiesen. In der Analyse war die Pipelle allen anderen Verfahren der ambulanten Abklärung gegenüber überlegen [166].

Von allen ambulanten Endometriumbiopsieverfahren zeigt der 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 z.B. nur einen kleinen Teil der endometrialen Oberfläche und kann fokale Veränderungen nur „zufällig“ erfassen. Sowohl für die Pipelle als auch für den Tao Brush existiert zudem eine hohe Rate an erfolglosen Versuchen von bis zu 22 % bei Nulliparae. Ferner besteht in Deutschland derzeit keine ausreichende Erfahrung in der klinischen Routine mit diesen ambulanten diagnostischen Verfahren.

4.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei jeder atypischen uterinen Blutung soll eine zervikal/vaginale zytologische Untersuchung erfolgen.	
Evidenzlevel 3	[167], [168]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die zytologische Abklärung ist in jedem Fall Bestandteil der Abklärung einer prä- oder postmenopausalen atypischen uterinen Blutung. In der Metaanalyse von Verdoordt [168] wird ein besonderes Augenmerk auf den Nachweis von atypischen glandulären Zellen bei HPV-negativen Patientinnen gelegt. Hier wiesen die über 50-jährigen Patientinnen ein Risiko von 18% für eine nicht HPV-abhängige Karzinomerkkrankung auf. Nach der Metaanalyse von Frias-Gomez [167] kann die Zytologie bis zu 50% der Endometriumkarzinome detektieren und zur präoperativen Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung beitragen.

4.2.1 Algorithmus zur Abklärung bei abnormen prämenopausalen uterinen Blutungen

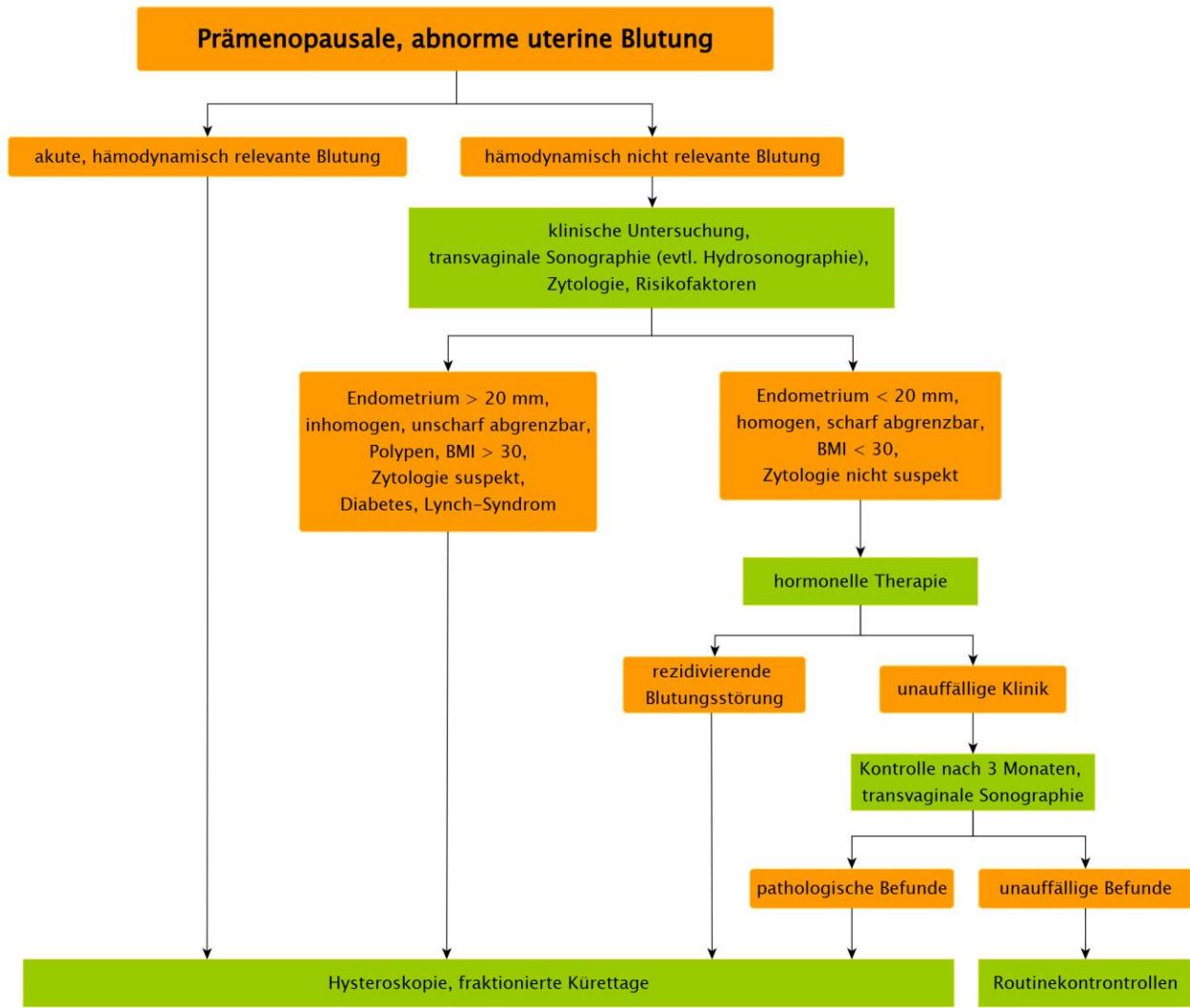


Abbildung 1: Abklärung bei abnormer prämenopausaler Blutung

4.3 Vorgehen bei postmenopausaler Blutung (PMB)

4.15	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Bei einer Frau mit erstmaliger Postmenopausenblutung und einer Endometriumdicke ≤ 3 mm (doppelt) sollte zunächst eine sonographische und klinische Kontrolluntersuchung in drei Monaten erfolgen.	
Evidenzlevel 1	[125] , [1]	
	Konsens	

4.16	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Das Weiterbestehen oder Wiederauftreten der klinischen Symptomatik oder Zunahme der Endometriumdicke soll zu einer histologischen Abklärung führen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das EC zeigt als frühes Symptom eine vaginale Blutung in der Postmenopause (ICD-10 N95.0) [\[1\]](#). Dies ist auch bei Patientinnen mit Risiko der Fall. Durch Abklärung der Postmenopausenblutung können ca. 75 % der EC im Stadium FIGO I diagnostiziert werden. Die Bedeutung der Postmenopausenblutung wird auch in der Metien) 91 % (95 % KI 87-93). Dass nicht jede Blutung durch ein EC verursacht wird, zeigte sich in der ebenfalls gepoolten Prävalenz für die Häufigkeit eines EC bei Postmenopausenblutung. Diese betrug lediglich 9% (95 % KI 8-11) [\[125\]](#).

Im systematischen Review von Timmermans et al. [\[169\]](#) wurden die Daten von 2.896 Patientinnen analysiert. Hier zeigte sich, dass eine endometriale Dicke von weniger als 3 mm eine endometriale Pathologie mit einer Sensitivität von 98 % ausschließt.

Bei einer Prävalenz von EC bei Postmenopausenblutung von ca. 9 % (Prätestwahrscheinlichkeit) kann damit ein EC weitgehend ausgeschlossen werden.

Bei Vorliegen von Endometriumpolypen ist bei symptomatischen postmenopausalen Frauen unabhängig von der Endometriumdicke eine histologische Abklärung erforderlich (siehe [Kapitel 4.1.5](#)).

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

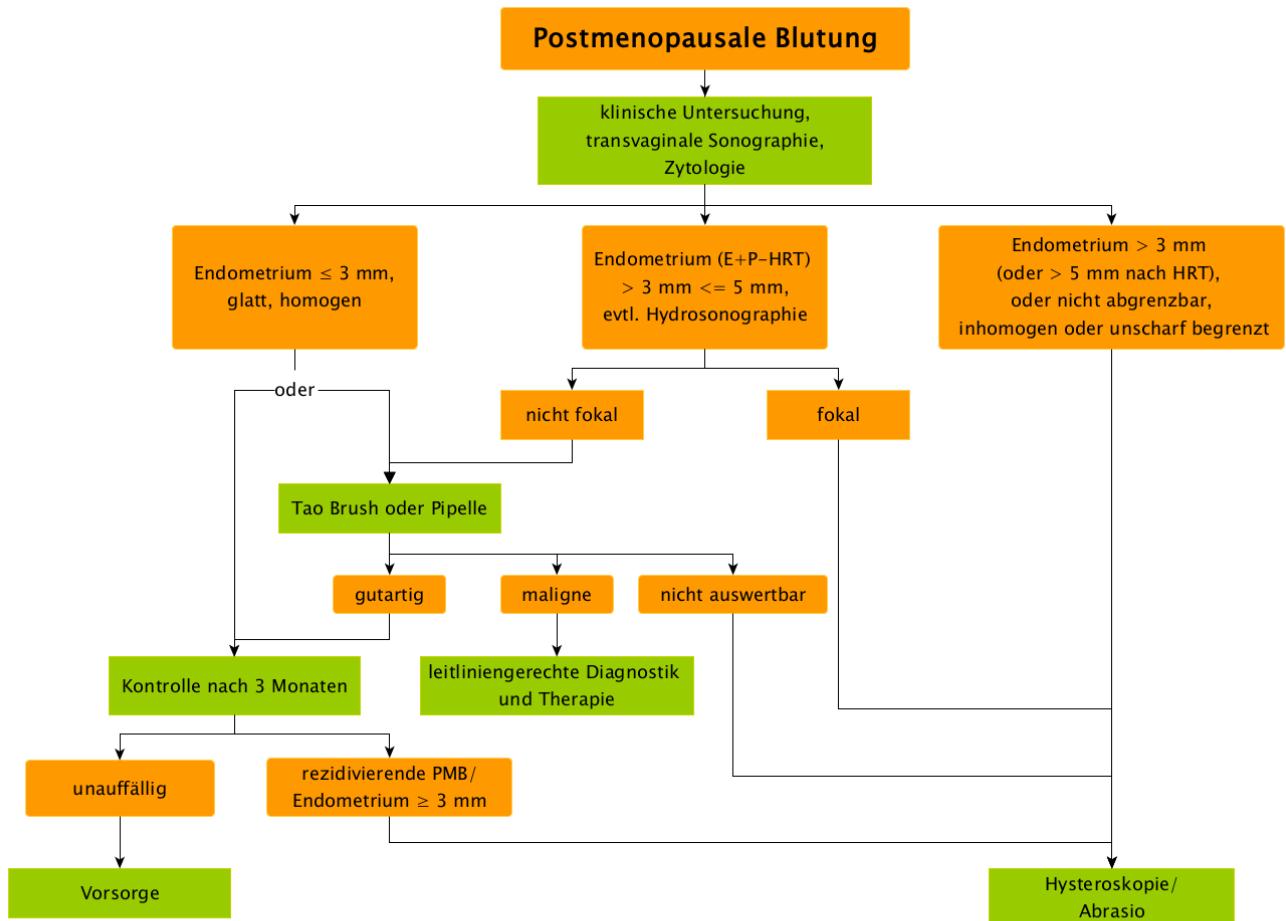


Abbildung 2: Algorithmus „Diagnostisches Vorgehen bei Blutungen bei peri- bzw. postmenopausalen Frauen“

4.4 Bildgebende Diagnostik

4.4.1 Allgemeines zur Bildgebung

4.17	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Beim Endometriumkarzinom ist das operative Staging mit histopathologischer Untersuchung die Referenzmethode für die lokale Ausbreitungsdiagnostik. Für Fernmetastasen außerhalb des üblichen Operationsbereichs ist Bildgebung die primäre diagnostische Methode.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

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

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

4.4.2 Bildgebende Basisdiagnostik

4.4.2.1 Röntgen-Thorax

In der Primärdiagnostik des EC wird die Röntgen-Thorax-Aufnahme in 2 Ebenen von der IKNL- und ACR-Leitlinie empfohlen [170], [171]. Als Basisuntersuchung dient sie primär der Beurteilung des präoperativen kardiopulmonalen Status und ermöglicht gleichzeitig die Beurteilung einer seltenen pulmonalen Metastasierung. Der präoperative Röntgen-Thorax dient weiterhin als Ausgangsbefund für eventuelle Verlaufskontrollen.

Bei Erstmanifestation des EC sind pulmonale Fernmetastasen zwar insgesamt selten, führen jedoch zum FIGO-Stadium IV. In einer retrospektiven Multicenterstudie berichten Amkreutz et al. [172], dass bei 1,3 % (7 von 541) der Patientinnen im Röntgen-Thorax pulmonale Metastasen des EC gefunden wurden. Alle betroffenen Patientinnen hatten High-risk-Subtypen (serös, klarzellig oder gering-differenziert endometrioid), und die Inzidenz von pulmonalen Metastasen betrug 4,1 % für diese Subtypen. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Patientinnen mit Low-risk-EC bezüglich Metastasendetektion auf ein Röntgen-Thorax verzichtet werden kann. Bei Patientinnen mit High-risk-Subtypen liegen nach der Studie von Amkreutz et al. [172],

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 [171] wird die transabdominelle Sonographie für das Staging des EC als nicht geeignet angesehen.

4.4.2.3

Transvaginale Sonographie

4.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Beim histologisch gesicherten primären Endometriumkarzinom sollte eine transvaginale Sonographie zur Beurteilung der Myometriuminfiltation und einer Zervixinfiltation erfolgen.	
Evidenzlevel 3	[173], [170]	
Starker Konsens		

4.19	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Die präoperative Bildgebung mittels transvaginaler Sonographie dient der Dokumentation und Operationsplanung, auch wenn die endgültige lokoregionale Stadieneinteilung operativ-histologisch erfolgt.	
Starker Konsens		

Hintergrund

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

In der prospektiven Untersuchung von Savelli et al. [174] (74 Patientinnen) zeigten die TVS und die MRT im präoperativen Staging beim EC ähnliche diagnostische Genauigkeiten für die Beurteilung der Myometriuminfiltation und der Zervixinfiltation. Die Autoren diskutieren, dass eine von Experten durchgeführte TVS im lokalen Staging des EC eine gute Treffsicherheit zeigt, und daher solle die MRT aus Kostengründen nur angeboten werden, wenn die TVS eine schlechte Bildqualität hat [174]. Aufgrund des begrenzten Untersuchungsfeldes ist mit der TVS eine umfassende Beurteilung der lokoregionalen Lymphknoten allerdings nicht möglich. Neben Savelli et al. [174] werden in der niederländischen Leitlinie [170] weitere

Studien zur TVS diskutiert und im Gesamtergebnis wird beim primären EC bei klinischer Indikation für Bildgebung die MRT empfohlen. Dennoch wird in der Metaanalyse von Alcázar [111] kein statistischer signifikanter Unterschied zwischen der Detektionsrate der tiefen myometranen Infiltration über eine TVS oder eine MRT-Untersuchung dargestellt. Für den Nachweis einer Zervixstromainfiltration wurde in der Metaanalyse von [173] für die TVS eine gepoolte Sensitivität von 63 % (95% CI 51-74) und eine Spezifität von 91 % (95 % CI 87-94) errechnet. Damit werden etwa gleiche Werte wie für das MRT erreicht.

4.4.3 Schnittbildgebung für die lokale Ausbreitungsdiagnostik

4.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Beim primären Endometriumkarzinom sollte für die präoperative Beurteilung der Myometriuminfiltration und Zervixbeteiligung eine MRT durchgeführt werden, wenn die transvaginale Sonographie nicht aussagefähig ist.	
Evidenzlevel 3	[175]	
Starker Konsens		

4.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Bedarf für nichtinvasive Beurteilung von lokoregionären Lymphknoten, z.B. bei bildgebender Ausbreitungsdiagnostik vor primärer Radiotherapie oder bei Planung des operativen Vorgehens bei fortgeschrittener Karzinomerkkrankung (cT3), sollte dies mittels Schnittbildgebung (CT/MRT) erfolgen.	
Evidenzlevel 3	[176], [177], [178]	
Starker Konsens		

4.22	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei primärer Strahlentherapie sollte die lokoregionäre Ausbreitungsdiagnostik möglichst mittels MRT erfolgen. Wenn eine MRT nicht möglich ist, sollte alternativ eine CT durchgeführt werden.	
Starker Konsens		

Hintergrund

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

4.4.3.1

Myometriuminfiltration

Zur Beurteilung der Myometriuminfiltration empfehlen die aktuellen ACR- und IKNL-Leitlinien die MRT, wenn eine Bildgebung klinisch indiziert ist. Die MRT sollte gewissen Mindestanforderungen entsprechen, wie von der Europäischen Gesellschaft für urogenitale Radiologie (ESUR) detailliert erläutert. So wird z.B. die Verwendung antiperistaltischer Medikamente (20 mg Butylscopolamin i.m./i.v. oder 1 mg Glucagon i.v.) bei nicht bestehenden Kontraindikationen empfohlen. Das MRT sollte eine Kombination aus nativen hochaufgelösten T2-gewichteten Sequenzen ohne Fettsättigung in mindestens sagittaler und axial-obliquer Schichtführung senkrecht zum Uteruskörper (Schichtdicke ≤ 4mm), ferner diffusions-gewichtete Bilder mit zumindest 2 b-Werten von 0 und 800-1000 s/mm² in mindestens 1 Ebene (dieselbe Ebene senkrecht zum Uteruskörper wie T2w) sowie Kontrastmittel-gestützte T1-gewichtete Sequenzen 2 min 30 sec nach Kontrastmittelgabe umfassen. Der radiologische Befund sollten folgende Punkte umfassen: Dicke des Endometriums und Tumogröße, Tiefe der myometrialen Infiltration, Zervixstromainfiltration, Infiltration der uterinen Serosa, Ausdehnung auf die Adnexe, vaginale/parametrale Infiltration, Harnblasen-/Rektuminfiltration, Lymphknotenstatus, Infiltration entfernter Organe, Vorhandensein von Peritonealkarzinose sowie assoziierte gutartige Veränderungen [179].

Die Bildgestützte Bewertung der Myometriuminfiltration kann auch im Rahmen der Operationsplanung ergänzende Informationen liefern. Eine prospektive Studie von Haldorsen et al. [175] (55 Patientinnen) berichtet, dass MRT-basierte Perfusionsparameter des EC mit dem histologischen Subtyp ($p < 0,03$) und der Gesamtüberlebenszeit korrelierten ($p < 0,05$), so dass die präoperative MRT für eine Risikostratifizierung genutzt werden kann.

Luomaranta et al. [180] 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 ≥ 50 % Myometriuminfiltration) untersucht und fanden eine gepoolte Sensitivität von 80,7 % (95 % CI 76,8-84,1) und eine Spezifität von 88,5 % (95 % CI 85,3-91,1). Ähnliche diagnostische Genauigkeiten wurden in drei weiteren Metaanalysen berichtet [181], [182], [183]. Gemäß Luomaranta et al. [180] sind dynamische kontrastmittelgestützte Sequenzen etwas genauer als nicht-dynamische kontrastmittelgestützte Sequenzen. Gemäß Andreano et al. [182] 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. [181] 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) [181]. Für Einzeilen-Detektor-CT betrug der Q*-Wert 0,79 (6 Studien, 203 Patientinnen) [181]. Eine kleine prospektive Studie (29 Patientinnen) mit 16-Zeilen-CT berichtete eine hohe diagnostische Genauigkeit von 95 %, empfahl jedoch weitere Studien [184]. Die aktuelle ACR-Leitlinie empfiehlt ebenfalls, dass die Rolle der CT weiter evaluiert werden sollte [171]. Für die Beurteilung der Myometriuminfiltration haben Antonsen et al. [176] in einer prospektiven Multicenterstudie im direkten Methodenvergleich (111 Patienten) für die PET-CT eine ähnliche diagnostische Genauigkeit wie für die MRT gefunden, so dass die PET-CT auch bei dieser Fragestellung eingesetzt werden kann. Die Rolle der PET-MRT [185] für die Beurteilung der Myometriuminfiltration sollte in weiteren Studien untersucht werden.

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

4.4.3.2 Zervixstromainfiltration

Bei Verdacht auf Infiltration der Zervixstroma empfehlen die aktuellen NCCN-, IKNL- und ACR-Leitlinien übereinstimmend eine MRT, z. B. wenn primär eine Chemo- und/oder Radiotherapie geplant ist [186], [170], [171]. Diese MRT sollte dieselben Sequenzen wie zur Beurteilung der Myometriuminfiltration enthalten. Ggf. können zusätzliche T2-gewichtete Bilder axial und senkrecht zur Zervixachse hilfreich sein [179].

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

In einer Metaanalyse von Kinkel et al. [181] (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. [180] umfasste 12 Studien (1.153 Patientinnen) und fand für die MRT eine gepoolte Sensitivität von 57,0 % (95 % CI 45,9–67,4) und Spezifität von 94,8 % (95 % CI 92,1–96,6). In dieser Metaanalyse wurde für die MRT ein positiver prädiktiver Wert von 68,7 % (95 % CI 60,5–75,8) und ein hoher negativer prädiktiver Wert von 90,5 % (95 % CI 87,7–92,8) berichtet [180].

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 [171]. Antonsen et al. [176] haben in einer prospektiven Multicenterstudie im direkten Methodenvergleich (111 Patienten) keine signifikanten Unterschiede zwischen MRT, PET-CT und endovaginaler Sonographie gefunden (accuracy: PET-CT = 82,7 %; MRT = 82,3 %; Sonographie = 77,9 %). Die Rolle der kontrastmittelgestützten Multidetektor-CT für diese Fragestellung befindet sich in der Erforschung [184], ebenso die Rolle der PET-MRT [185].

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

Für CT (Studien bis 2000; am ehesten Einzeilen-CT) betrug für die gepoolte Sensitivität 45 % (95 % CI 28–64) und die Spezifität 88 % (95 % CI 78–94) [185]. Eine Metaanalyse von Chang et al. [187] zur PET-CT umfasste 7 Studien (243 Patientinnen) und fand eine gepoolte Sensitivität von 63,0 % (95 % CI 48,7–75,7) und Spezifität von 94,7 % (95 % CI 90,4–97,4). Eine Metaanalyse von Kakhki et al. umfasste 8 Studien zur PET-CT (332 Patientinnen) und fand eine ähnliche gepoolte Sensitivität von 68,7 % (95 % CI 57,7–78,2) und Spezifität von 92,7 % (95 % CI 90,0–94,9). In einer prospektiven Multicenterstudie von Antonsen et al. 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.

Eine Meta-Analyse von 19 Studien zur präoperativen Diagnostik mittels 18F-FDG PET oder PET/CT ergab für die Detektion von pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen eine Sensitivität und Spezifität von 0.68 (95% KI 0.63–0.73) bzw. 0.96 (95% KI 0.96–0.97) [188]. Die Sensitivität war für paraaortale Metastasen etwas besser als für pelvine Metastasen (0.70 vs. 0.61). Diese und andere Studien zeigen, dass die präoperative Bildgebung aufgrund ihrer niedrigen Sensitivität das operative Lymphknotenstaging nicht ersetzen kann.

4.4.5 Bildgebung für Fernmetastasen

4.23	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
B	Bei begründetem Verdacht auf Fernmetastasierung sollten zur Therapieplanung mögliche Fernmetastasen mittels Schnittbildgebung (und ggf. Skelettszintigraphie) und ggf. histologischer Sicherung evaluiert werden.	
3	[172], [186]	
Starker Konsens		

Hintergrund

Bildgebung ermöglicht die Diagnose und genaue Lokalisation von Fernmetastasen. Bei Erstmanifestation des EC ist das Risiko für Fernmetastasen bei low-grade-Subtypen gering, während es bei high-grade-Subtypen erhöht ist, wie beispielsweise von Amkreutz et al. [172] 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 [170], [186], [171].

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 [171]. Eine Metaanalyse von Kakhki et al. [189] (16 Studien, 807 Patientinnen) fand für die Beurteilung von Fernmetastasen für die PET-CT eine sehr hohe gepoolte Sensitivität von 95,7 % (95 % CI 85,5–99,5) und Spezifität von 95,4 % (95 % CI 92,7–97,3), sodass 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	Studien	Patienten	Sensitivität, gepoolt*	Spezifität, gepoolt*	Quelle
<i>Myometriumfiltration</i>					
MRT	50	3720	80,7 % (76,8-84,1 %)	88,5 % (85,3-91,1 %)	[180],
MRT mit KM	9	332	78,6-100 %	71,4-100 %	[181],
MRT mit KM	9	442	86 % (80-93 %)	82 % (74-90 %)	[182],
MRT mit DWI	9	442	86 % (80-93 %)	86 % (78-94 %)	[182],
MRT mit DWI	7	320	90 % (81-95 %)	89 % (79-94 %)	[183]
CT	6	203	40-100 %	75-100 %	[181],
<i>Zervixstromainfiltration</i>					
MRT	12	1153	57,0 % (45,9-67,4 %)	94,8 % (92,1-96,6 %)	[180],
MRT mit KM	10	318	66-100 %	92-100 %	[181],
<i>Pelvine/paraaortale Lymphknotenmetastasen</i>					
MRT	4	211	72 % (55-85 %)	97 % (93-99 %)	[185],
MRT	10	862	43,5 % (31,7-56,1 %)	95,9 % (92,9-97,6 %)	[180],
CT	5	279	45 % (28-64 %)	88 % (78-94 %)	[185],
PET oder PET-CT	7	243	63,0 % (48,7-75,7 %)	94,7 % (90,4-97,4 %)	[178],
PET-CT	8	332	63,0 % (48,7-75,7 %)	92,7 % (90,0-94,9 %)	[189],

Fragestellung	Studien	Patienten	Sensitivität, gepoolt*	Spezifität, gepoolt*	Quelle
Fernmetastasen					
PET oder PET-CT	16	807	63,0 % (48,7-75,7 %)	95,4 % (92,7-97,3 %)	[189] ,

* = 95% Konfidenzintervalle in Klammern; KM= Kontrastmittel; DWI = diffusionsgewichtete Sequenz

4.5 Pathologie

4.5.1 Pathogenese des Endometriumkarzinoms

4.24	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Die histopathologische Diagnostik des Endometriumkarzinoms ergibt sich aus der Kombination von histomorphologischen und immunhistochemischen Parametern sowie ergänzenden molekularpathologischen Befunden.	
	Starker Konsens	

Ein auf klinisch-pathologischen Kriterien beruhendes dualistisches Pathogenese-Modell, das zwei unterschiedliche Typen Typ 1 – histologischer Prototyp: endometrioides Adenokarzinom und Typ 2 – histologischer Prototyp: seröses Adenokarzinom (des EC unterscheidet, hat immer noch edukative Bedeutung [\[190\]](#). Aufgrund unzureichender Korrelation zwischen Histomorphologie und zugrundeliegenden, pathogenetisch bedeutsamen Veränderungen ist das binäre Modell jedoch durch eine immunhistochemische bzw. molekulare Klassifikation abgelöst worden. [\[191\]](#), [\[192\]](#), [\[193\]](#), [\[194\]](#), [\[195\]](#).

Tabelle 11: Binäres/dualistisches Modell des Endometriumkarzinoms

	Typ 1 Karzinome	Typ 2 Karzinome
Alter	55-65 Jahre	>65 Jahre
Klinische Konstellation	Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus (metabolisches Syndrom)	Keine Besonderheiten
Hyperöstrogenismus	Meistens	Fehlt meistens
Stadium	Meist FIGO I	Meist > FIGO II
Prognose	Günstig	ungünstig
Hereditärer Hintergrund	Lynch-Syndrom, Cowden	Ev. BRCA?
Endometriumhyperplasie	Meist	Keine
Histologischer Subtyp	endometrioid	Serös, klarzellig
Molekulare Alteration	PTEN, ARID-1A, MSI	TP53, HER2, PIK3CA
Molekularer Typ	NSMP, MMR-defizient, POLE mutiert	TP53 mutiert (Serous-like)
Quellen: [190] , [196] , [197] , [198]		

4.5.2

Vorläuferläsionen des Endometriumkarzinoms

Die nicht-atypische endometriale Hyperplasie wird als Risikoläsion und nicht als Präkanzerose eingestuft [\[199\]](#), [\[200\]](#). Mit einem 14- bis 45-fach erhöhten Risiko gilt die atypische endometriale Hyperplasie als obligate Präkanzerose für das endometrioiden EC [\[199\]](#), [\[200\]](#), [\[201\]](#).

Der Begriff der endometrioiden intraepithelialen Neoplasie (EIN) wird als Synonym in der WHO-Klassifikation aufgeführt [\[191\]](#) und weist identische biologische Eigenschaften wie die atypische Hyperplasie auf [\[200\]](#), [\[202\]](#). Hysterektomierte Patientinnen mit atypischer endometrialer Hyperplasie/EIN zeigen in 15-50% im anschließenden Hysterektomiepräparat ein konkordantes endometrioides EC , [\[202\]](#), [\[203\]](#), [\[204\]](#).

Tabelle 12: WHO-Einteilung endometrialer Hyperplasie (Nomenklatur)

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

Das seröse intraepitheliale Karzinom (SEIC) wird nicht als Präkanzerose betrachtet, sondern als oberflächlich wachsendes seröses Karzinom [191]. Es kann mit einer minimalen Invasion vergesellschaftet sein [205] und in Endometriumpolypen vorkommen [206]. Prognostisch entscheidend ist eine extrauterine Ausbreitung. Klinisch-pathologische und immunhistochemische Daten legen eine Überlappung mit einem primären Tubenkarzinom nahe [206].

4.25	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Der Terminologie und der morphologischen Diagnostik der Endometriumhyperplasie soll die jeweils gültige Auflage der WHO-Klassifikation zugrunde gelegt werden.	
	Starker Konsens	

4.5.3

Tumortypisierung des Endometriumkarzinoms

Die exakte Tumortypisierung ist therapeutisch und prognostisch relevant [207], [191]. In Zweifelsfällen sind immunhistochemische Zusatzuntersuchungen empfehlenswert [208], [209], [210], [211], [212], [213], [214], [215]. Die überwiegende Mehrheit der EC (~80%) sind endometrioide Karzinome, gefolgt von den serösen (3-10%), und den klarzelligen (2-3%) EC sowie dem Karzinosarkom (2%); [209], [215], [216], [191]. Das undifferenzierte bzw. dedifferenzierte EC ist mit <1% noch seltener; das muzinöse EC vom intestinalen Typ, das Plattenepithelkarzinom sowie das mesonephric-like EC sind Raritäten [191]; [217], [218]. Endometrioide Karzinome können häufig plattenepitheliale sowie muzinöse Areale aufweisen, diese Differenzierungsmuster sind allerdings ohne klinische Relevanz [191].

Als gemischtes EC wird von der WHO ein Karzinom definiert, das aus mindestens 2 verschiedenen, voneinander abgrenzbaren histologischen Typen besteht [191], von denen eine entweder serös oder klarzellig differenziert ist. Ein quantitativer Grenzwert wie in der WHO Klassifikation 2014 mit 5% entfällt [191], [215].

4.26	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Gemischte Karzinome des Endometriums weisen entsprechend der WHO-Klassifikation (2020) zwei oder mehr histologische Subtypen auf, wobei eine dieser Komponenten entweder serös oder klarzellig ist.	
	Starker Konsens	

Karzinosarkome (synonym: maligne Müllersche Mischtumoren/ MMMT) bestehen typischerweise aus einer jeweils hochmalignen epithelialen und mesenchymalen Komponente [219], [220], [210]. Die mesenchymale Komponente wird entweder als homolog (Strukturen, die im Uterus vorkommen, wie z. B. glatte Muskulatur) oder als heterolog (Strukturen, die im Uterus nicht vorkommen, wie z. B. Knorpel und Knochen) bezeichnet. Karzinosarkome werden auf Basis klinisch-pathologischer und molekularer Parameter als EC mit epithelial-mesenchymaler Transformation eingestuft [221], [220], [222] und im TNM-System wie ein EC klassifiziert [191], [223].

4.27	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Molekularpathologisch werden Karzinosarkome (maligne Müllersche Mischtumoren, MMMT) den Karzinomen zugeordnet. Die histologische Beurteilung von Karzinosarkomen soll nach der jeweils gültigen WHO-Klassifikation erfolgen. Die FIGO- und TNM-Klassifikation soll in Analogie zu der beim Endometriumkarzinom erfolgen. Alle Karzinosarkome werden in der ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation der Hochrisikogruppe zugeordnet.	
	Starker Konsens	

4.5.4 Histologisches Grading beim Endometriumkarzinom

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

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

Basierend auf prognostischen Studien (u.a. [197]) werden, entsprechend der International Society of Gynecologic Pathologists (ISGyP; [195]) und der aktuellen WHO-Klassifikation [191], basierend auf prognostischen Studien [197], G1- und G2-EC als FIGO low grade und G3-EC als FIGO high-grade zusammengefasst [207]. Zur adäquaten Dokumentation in den Krebszentren ist es empfehlenswert, beide Gradingarten im Befundbericht zu vermerken.

Beim Nachweis hochgradiger zellulärer Atypien kommt es zu einer Höhergraduierung um jeweils einen Grad [216], [209], [194]. Bei hochgradiger Atypie soll immunhistochemisch ein seröses EC ausgeschlossen werden [213], [210]. Aufgrund

ihres biologischen Verhaltens werden laut WHO seröse und klarzellige Karzinome nicht graduiert, sondern sind per definitionem als G3 einzustufen, ebenso Karzinosarkome und de- bzw. undifferenzierte EC. Mittelfristig ist davon auszugehen, dass das histomorphologische Grading durch eine molekulare Risikoeinschätzung ergänzt, ggf. auch ersetzt wird [194], [224], [225], [198]. Das Grading neuroendokriner Tumoren orientiert sich an der Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes [191].

4.28	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Endometrioide Karzinome werden nach FIGO graduiert. Laut WHO sollte ein zweistufiges Grading "low grade" (G1 oder G2) und "high grade" (G3) bevorzugt werden. Seröse, klarzellige, de- bzw. undifferenzierte Endometriumkarzinome sowie Karzinosarkome sind per definitionem High-grade-Karzinome.	
	Starker Konsens	

4.5.5

Bestimmung der Invasionstiefe

Die Invasionstiefe wird vom angrenzenden nicht-karzinomatösen Endometrium bis zum tiefsten Punkt der Tumorinfiltration gemessen. Bei exophytisch wachsenden Tumoren dient eine imaginäre Linie von dem dem Tumor nächstgelegenen Endometrium durch den Tumor als Ausgangspunkt für die Messung , [226], siehe nachfolgende Abbildung).

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

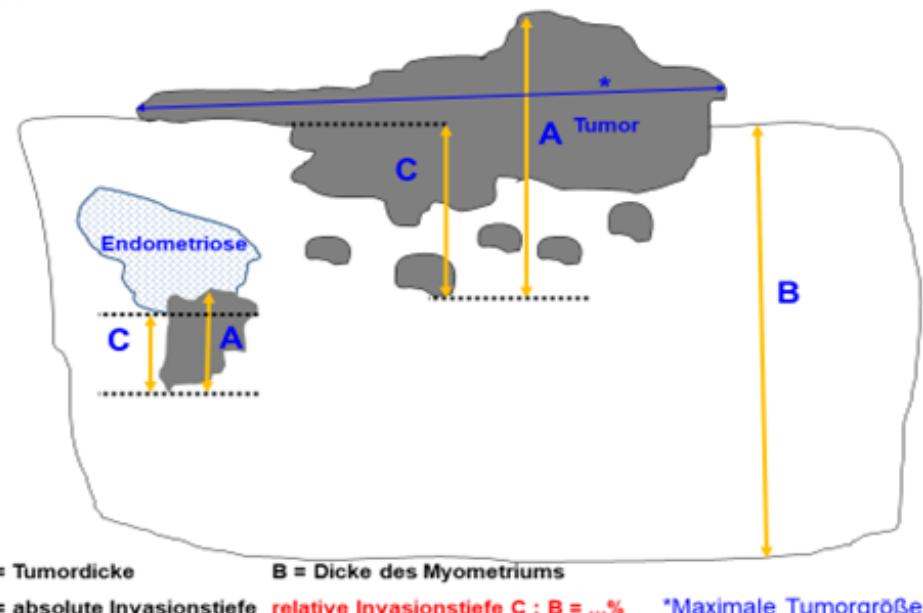


Abbildung 3: Messung der Invasionstiefe beim Endometriumkarzinom

Die Ermittlung der Invasionstiefe kann problematisch sein, da es keine scharfe Grenze zwischen Endo- und Myometrium gibt [227], [228]. Ein infiltratives Wachstum liegt vor, wenn Tumordrüsen einen direkten Kontakt mit dem umliegenden Myometrium aufweisen, teilweise findet sich eine geringe peritumorale Desmoplasie und ein umgebendes endometriales Stroma fehlt. Eine Van-Gieson-Färbung zum Nachweis der Desmoplasie und eine CD10-Immunhistochemie zum Nachweis endometrialen Stromas können in Zweifelsfällen hilfreich sein [228].

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 [227]; [229]:

- Nachweis benigner Endometriumdrüsen in unmittelbarer Nachbarschaft von Tumorverbänden,
- Nachweis benigner Drüsen zwischen den Tumordrüsen,
- Fehlen einer peritumoralen Desmoplasie,
- Fehlen einer peritumoralen Entzündung,
- runde Kontur der Läsion mit scharfer Begrenzung zum umliegenden Myometrium.

In der Regel weisen die Uterusvorder- und -hinterwand die gleiche Dicke auf [230], so dass gegebenenfalls die jeweils gegenüberliegende Wanddicke als Referenzwert der Myometriumsdicke zur Bestimmung der Invasionstiefe verwendet werden kann.

4.5.6

Definition TNM-relevanter Parameter

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

Die Perineuralscheideninfiltration (Pn-Kategorie) wird definiert als der Nachweis von Tumorzellen in perineuralen Spalträumen, unabhängig von deren Ausdehnung und unabhängig davon, ob der Nerv selbst infiltriert ist oder nicht [231], [232]. Eine periganglionäre Infiltration kann als Pn1 klassifiziert werden.

Eine Lymphgefäßinfiltration (L-Kategorie) ist definiert durch den Nachweis von einzeln oder in Gruppen liegenden Tumorzellen innerhalb von Spalträumen, die eindeutig von Endothel ausgekleidet sind (L1; [233], [234]). Laut TNM wird der Nachweis von Tumorzellen innerhalb von Spalträumen ohne eindeutige Endothelauskleidung als L0 (keine Lymphgefäßinfiltration) klassifiziert [235]; dabei handelt es sich meist um schrumpfungsbedingte Fixationsartefakte. Weiterhin ist eine lymphovaskuläre Pseudoinvasion als ein morphologisches Korrelat des MELF-Invasionsmusters [233], [226] sowie beim Einsatz laparoskopischer und roboterassistierter OP-Verfahren [234], [236] abzugrenzen. Der routinemäßige Einsatz einer Immunhistochemie zum Nachweis von Endothelien (z.B. D2-40/Podoplanin) ist außerhalb von Studien nicht indiziert [233], [235], [237]. Trotz unterschiedlicher Definitionen ist eine Quantifizierung der Lymphgefäßinfiltration bei verschiedenen Stadien und histologischen Typen des EC prognostisch relevant [238], [239], , [240], [241], [242].

Die Lymphgefäßinfiltration soll im Befundbericht angegeben und folgendermaßen klassifiziert werden ([233]; [226]):

- keine Lymphgefäßinfiltration (L0),

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

4.29	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	<p>Im histopathologischen Befundbericht sollte eine Quantifizierung der Lymphgefäßinfiltration erfolgen.</p> <p>Die fokale Lymphgefäßinfiltration ist definiert als Befall von <3 Lymphgefäßen und die extensive („substantial“) Lymphgefäßinfiltration als ein Befall von ≥ 3 Lymphgefäßen.</p>	
	Starker Konsens	

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

Sowohl für den Nachweis einer Lymphgefäßinfiltration als auch für deren Quantifizierung besteht eine gute interobserver correlation [237].

Die Invasion in Venen (V-Kategorie) unterscheidet zwischen einer makroskopisch sichtbaren (V2) und einer histologisch gesicherten Veneninfiltration (V1; (Wittekind 2011), [235]. Die mikroskopische V1-Kategorie ist im TNM als der Nachweis von Tumorzellen innerhalb des Venenlumens und/oder der Nachweis von Tumorzellen, die die Venenwand infiltrieren, definiert [235].

4.5.7 Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen

4.5.7.1 HER2-Analyse beim serösen Endometriumkarzinom

Der HER2-Status ist derzeit nur beim serösen EC von praktischer Relevanz [191]. Bezuglich des Gesamtüberlebens profitieren Patientinnen im FIGO-Stadium III/IV bzw. beim Rezidiv eines serösen EC von einer Kombination aus Chemotherapie und HER-2-Inhibition mit Verlängerung des Overall Survival um rund 5 Monate [243], sodass HER2 ein mögliches therapeutisches Target darstellt [243], [244], [245]. Entsprechend den Empfehlungen der ISGyP erfolgt die Bestimmung der HER-2-Expression in Analogie zum Magenkarzinom mit Analyse eines latero-basalen Färbemusters [245], [246], [247] mit Re-Evaluierung immunhistochemisch zweifelhafter Fälle mittels einer In-situ-Methode [246]:

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

25 bis 30% der serösen EC zeigen eine immunhistochemische Her2-Überexpression bzw. Genamplifikation [244], [245], [248] mit einer Konkordanzrate beider Methoden von 75% [244]. Es besteht eine gute interobserver correlation der HER-2-Bestimmung in der Immunhistochemie [246]. Die Konkordanzrate zwischen Abrasio und Hysterektomie wird mit 84% [247], [246] und die Diskordanzrate zwischen Primärtumor und Metastase mit 55% [246] angegeben. Die ISGyP empfiehlt, den HER2-Status bei der initialen Diagnose eines serösen EC zu bestimmen. Aufgrund der o.g. Diskordanzrate sollte der HER-2-Status beim Rezidiv bzw. bei (Fern-)Metastasierung erneut evaluiert werden.

4.30	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Aufgrund einer möglichen therapeutischen Konsequenz sollte beim serösen Endometriumkarzinom im primär fortgeschrittenen Stadium oder im Rezidivfall eine immunhistochemische Bestimmung des HER2-Status erfolgen.	
	Starker Konsens	

Wenige primäre seröse EC weisen eine Störung anderer DNA-Reparaturmechanismen und somit eine HRD auf [249], [248], [194]. Während der Tumorprogression und Metastasierung wird beim serösen EC über den Zugewinn einer HRD berichtet [250].

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

4.31	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei klinischem Verdacht auf FIGO IB/cT1b und/ oder FICO II/cT2 kann zur Verifizierung des Vorliegens eines Endometriumkarzinoms eine intraoperative histologische Untersuchung (Schnellschnitt) durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

4.32	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die myometrane Infiltrationstiefe bzw. die endozervikale Stromainfiltration sollen makroskopisch und mikroskopisch beurteilt werden.	
	Starker Konsens	

4.33	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die Schnellschnittuntersuchung soll nicht primär zur Beurteilung des histopathologischen Gradings und Ermittlung des histologischen Tumortyps durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

4.34	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die Tuben und Ovarien sollen im Falle einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung makroskopisch beurteilt und tumorverdächtige Befunde histologisch untersucht werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

Von Bedeutung sind die Bestimmung der myometranen Invasionstiefe [251], [229], [252], [253] und die Infiltration des Zervixstromas. Beide Parameter sind für das Staging und die Prognose relevant [254]; Wittekind 2011; [255], [253].

Die alleinige makroskopische Beurteilung der Invasionstiefe während der Schnellschnittuntersuchung zeigt eine Konkordanz zur endgültigen Histologie von rund 80 %, diese erhöht sich bei mikroskopischer Beurteilung auf mehr als 90% , [256], [257], [204].

Die unzureichende makroskopische Beurteilung der Invasionstiefe gilt insbesondere für endometrioider EC mit einem MELF- (microcystic, elongated, fragmented glands; [258] bzw. einem Minimal-deviation-Wachstumsmuster ([259]; beide Parameter können am Kürettage-Material nicht beurteilt werden. Ähnliches gilt für seröse Adenokarzinome mit glandulärem Wuchsmuster [260], bei denen die Diagnose am Abrasiomaterial nicht gestellt wurde. Daher soll nach Eröffnung der Uterus die myometrane Invasionstiefe makroskopisch beurteilt und histologisch verifiziert werden, dies gilt insbesondere für Tumoren >2-3cm [261], [262].

Die Konkordanzrate zwischen intraoperativer Schnellschnittuntersuchung und endgültiger Befundung bezüglich Invasionstiefe, Tumorgröße, Grading und histologischem Subtyp beträgt mehr als 95% [263], [251], [204] Während der Schnellschnittuntersuchung soll das endozervikale Stroma makroskopisch und beim Verdacht auf eine Tumorinfiltration mikroskopisch beurteilt werden [262], [264]; ; [265], [266], [204].

Die Beurteilung des Gradings endometrioider Adenokarzinome weist mit 40% eine unzureichende Sensitivität auf [261], [262] und sollte, ebenso wie die Beurteilung des histologischen Tumortyps, nicht alleinige Fragestellung der Schnellschnittuntersuchung sein. Wird bei der Schnellschnittuntersuchung als Nebenbefund zweifelsfrei ein Upgrading eines endometrioiden Adenokarzinoms bzw. ein Typ-II-Karzinoms bei bisher an der Abrasio diagnostiziertem endometrioiden Adenokarzinom festgestellt, soll dies dem Operateur (m/w/d) mitgeteilt werden [251].

Seröse (Typ-II) Endometriumkarzinom und der MMT sind sog. high-grade Karzinome des Uterus, sodass die Schnellschnittuntersuchung keine intraoperativen Konsequenzen hat [267], [261].

Die diagnostische Sicherheit für low-grade-Karzinome ist deutlich schlechter als für high-grade-Karzinome [268], [269]. Dies gilt auch für die intraoperative Schnellschnittuntersuchung von Uteri mit atypischer Endometriumhyperplasie [270].

Zwischen der intraoperativen Beurteilung von Lymphknoten und der endgültigen Aufarbeitung besteht beim EC eine Diskrepanz zwischen 7-13 % ; [271].

Während der Schnellschnittuntersuchung erscheint es sinnvoll, die Adnexe makroskopisch zu beurteilen, wobei die Ovarien entlang Ihrer kurzen Achse [253] eingeschnitten werden und alle tumorverdächtigen Befunde an Tube oder Ovar histologisch beurteilt werden sollen.

Bei etwaigen intraoperativen Konsequenzen soll eine Schnellschnittuntersuchung des Sentinellympknotens (SLN) durchgeführt werden. Für die Aufarbeitung gibt es kein einheitliches Protokoll [256], [253], [233], diese soll jedoch in Anlehnung an die Empfehlungen der AWMF-Leitlinien zum Vulva- und Zervixkarzinom erfolgen (S3-Leitlinie Zervixkarzinom (awmf.org)):

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

4.5.9 Aufarbeitung des Gewebes

4.35	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Das Gewebe einer (fraktionierten) Abrasio bzw. einer endometrialen Biopsie soll vollständig eingebettet werden.	
	Starker Konsens	

4.36	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Der Befundbericht einer (fraktionierten) Abrasio bzw. einer endometrialen Biopsie soll zum Nachweis und Art einer Endometriumhyperplasie Stellung nehmen. Bei Vorliegen eines Karzinoms soll der histologische Tumortyp entsprechend der jeweils aktuellen WHO-Klassifikation angegeben werden. Beim Nachweis von Tumorgewebe in der Zervixfraktion einer fraktionierten Abrasio soll zum Nachweis bzw. Fehlen einer endozervikalen Stromainfiltration dezidiert Stellung genommen werden.	
	Starker Konsens	

4.37	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Zur besseren Fixierung des Uterus kann das Präparat "mercedesstern-förmig" aufgeschnitten werden, um ein besseres Eindringen des Fixierungsmittels in das Endometrium zu gewährleisten.	
	Starker Konsens	

4.38	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	<p>Der Befundbericht eines Hysterektomiepräparates beim Endometriumkarzinom soll folgende Angaben beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> histologischer Typ nach WHO (bei gemischten Tumoren Komponenten in %) Grading Staging (pT) Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen (L- und V-Status) Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status) metrische Angabe der Invasionstiefe im Verhältnis zur Myometriumbreite in cm/mm metrische Angabe der größten Tumorausdehnung in cm/mm bei vorliegender Scheideninfiltration metrische Angabe des minimalen Abstandes zum vaginalen Resektionsrand R-Klassifikation (UICC) 	
	Starker Konsens	

Tabelle 13: Die neue (überarbeitet 2020) FIGO-/TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms

TNM-Kategorie	FIGO-Stadien	Definition
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
T1	I ¹	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	IA ¹	Tumor begrenzt auf Endometrium oder infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums
T1b	IB	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums
T2	II	Tumor infiltriert das Stroma der Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
T3 und/oder N1 oder N2	III ²	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie nachfolgend beschrieben:
T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
T3b	IIIB	Vaginal- oder Parametriumbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)

TNM-Kategorie	FIGO-Stadien	Definition
N1	IIIC1	Metastasen in Beckenlymphknoten
N2	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten mit oder ohne Metastasen in Beckenlymphknoten
T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut ³
M1	IVB	Fernmetastasen, einschließlich intraabdomineller Metastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in inguinalen und anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen und/oder Beckenlymphknoten)

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

Quelle: [272],

4.5.9.1 Neue FIGO-Klassifikation bzw. Risikostratifizierung nach ESGE/ESTRO/ESMO/ECP

4.39	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Die FIGO-Klassifikation 2023 sollte als Teil der Information zum Tumorrisko angegeben werden.	
	Starker Konsens	

4.5.9.2 Abrasiones/Endometriumbiopsien

Das mittels Abrasio (Kürettage) oder Biopsie entnommene Gewebe soll vollständig (Zervix- bzw. Korpusfraktion getrennt) eingebettet werden [273].

Die Falsch-Negativ-Rate einer fraktionierten Abrasio bezüglich des Nachweises einer atypischen Endometriumhyperplasie bzw. eines endometrioiden EC beträgt etwa 10% [274], [275]. In der Mehrzahl der Fälle liegt die Ursache in fehlender Repräsentativität des im Rahmen der Abrasio gewonnenen Materials [276], [273], [277].

Es gibt histopathologisch keine einheitliche Definition inadäquaten Materials einer Endometriumbiopsie bzw. Abrasio [278], [276], [273].

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

Rund 3% aller Endometriumbiopsien/Abrasiones sind diagnostisch inadäquat [273].

Die Anfertigung von Stufenschnitten erhöht dabei nicht die diagnostische Sicherheit

[273]. Unabhängig von der Repräsentativität des übersandten Gewebes einer Abrasio beträgt das Risiko einer atypischen Endometriumhyperplasie bzw. eines endometrioiden EC in einer nachfolgenden Hysterektomie 0,74% [273].

Beim Nachweis von Tumorgewebe in der Zervixfraktion soll Stellung genommen werden, ob eine Infiltration des endozervikalen Stromas vorhanden ist oder ob das Tumorgewebe isoliert aufgrund einer Dislokation aus dem Cavum uteri [279]; , [228] vorliegt.

4.5.9.3

Präparate nach einfacher und radikaler Hysterektomie beim EC

Der pathologische Befundbericht muss zur Größe, Gewicht und Beschaffenheit des Präparates unter besonderer Berücksichtigung der Serosabeschaffenheit Stellung nehmen [280]; , [228], [253].

Die makroskopische Beschreibung des EC bzw. MMTs soll die exakte anatomische Lokalisation (Isthmus oder Corpus uteri, Vorder- bzw. Hinterwand oder Uterusdach), die dreidimensionale metrische Tumorausdehnung, den Wachstumstyp (z.B. polypoid, sessil, diffus infiltrierend) und die Beziehung zur Endozervix beinhalten [280]; , [253].

Zusätzlich soll eine Angabe zum Nachweis bzw. Fehlen bzw. zur Länge der resezierten Vaginalmanschette erfolgen [280]; . Der distale vaginale Resektionsrand soll vollständig zirkulär (möglichst nach Trennung in hintere und vordere Vaginalmanschette) aufgearbeitet werden [228].

Entsprechend der Empfehlungen der ICCR und ISGyP , [253], [252] soll die morphologische Aufarbeitung des Hysterektomiepräparates so erfolgen, dass alle in der nachfolgenden Liste erforderlichen Angaben erhoben werden können [280]; , [228], [253].

Es wird empfohlen, bei reinen endometrioiden und serösen EC einen Paraffinblock pro 2 cm größter Tumorausdehnung einzubetten und bei seltenen Karzinomtypen, gemischten Karzinomen und beim Karzinosisarkom zumindest einen Block pro cm größter Tumorausdehnung [280], , [228]. Bei der Diagnostik bzw. Differenzialdiagnostik eines de- bzw. undifferenzierten EC kann eine ausgedehntere Einbettung notwendig sein.

Findet sich im Hysterektomiepräparat kein makroskopisch sichtbarer Tumor, ist die Einbettung von jeweils drei Blöcken nicht-tumorösen Endometriums von der Vorder- und Hinterwand empfehlenswert [281]. Ist auch histologisch kein Karzinom nachweisbar (sog. vanishing endometrial cancer; [282]), wird die komplette Einbettung des Endometriums empfohlen [253], wobei mehrere Proben des endomyometranen Überganges in einem Block eingebettet werden können [228].

Auch beim EC gibt es verschiedene Invasionsmuster in das Myometrium [197], [253]. Neben dem klassischen Invasionsmuster mit Infiltration von in Gruppen gelagerten Drüsen mit unterschiedlich ausgeprägter peritumoraler Desmoplasie und entzündlicher Reaktion, gibt es Karzinome mit einem Wachstum ähnlich des Adenoma malignum [283] und das sog. MELF-pattern (microcystic, elongated, fragmented glands) [284], [285]. Den beiden Letztgenannten wird eine ungünstigere Prognose zugeschrieben und beim MELF-Pattern eine höhere Rate an Lymphgefäßeinbrüchen sowie (okkulten) Lymphknotenmetastasen [283]; [258]; [286]; [287], [253], [233]. Daher wird die Angabe eines speziellen Invasionsmusters im histologischen Befundbericht empfohlen.

Lymphgefäßeinbrüche werden häufig gesehen bei serösen EC, daneben bei etwa 10-15% der endometrioiden EC gefunden. Ergebnisse der PORTEC-2-Studie haben deren prognostische Relevanz untermauert [288]. Zur Definition von Lymphgefäßeinbrüchen und deren Quantifizierung siehe [Kapitel 4.5.6](#).

Die Beteiligung der Adnexe kann, insbesondere beim serösen EC, makroskopisch okkult sein ; [279], ist aber relevant für Staging und Prognose. Daher sollten makroskopisch unauffällige Ovarien mit dem unmittelbar angrenzenden Hilus-/Mesogewebe vollständig eingebettet werden [228], [253], wobei sich ein Lamellieren entlang der kurzen Achse des Ovars empfiehlt, da so mehr Gewebe histologisch beurteilt werden kann [227]; [213], [253]. Bei der Aufarbeitung der Tuben empfiehlt sich ein Vorgehen in Anlehnung an das SEE-FIM-Protokoll [289] (siehe nachfolgende Abbildung) ; [253], [252], [290].

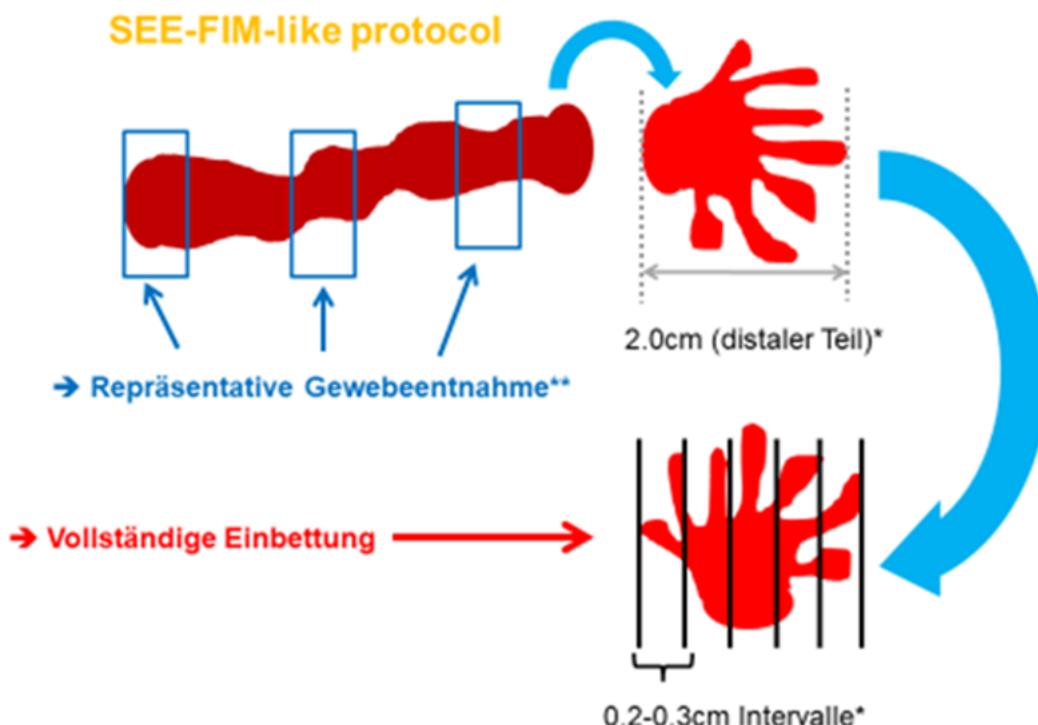


Abbildung 4: Aufarbeitung der Tuben beim Endometriumkarzinom nach dem SEE-FIM-like Protokoll

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

*Amputation des fimbrientragenden distalen Anteil mit Lamellierung in 0.2 bis 0.3cm

Intervallen, vollständige Einbettung

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

[253], [252], [290]

4.40	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die Aufarbeitung der Tuben sollte sich am SEE-FIM-like Protokoll orientieren.	

4.40	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
	Starker Konsens	

Die Beteiligung der Tuben beim EC kann morphologisch unterschiedlich imponieren [233], [291], [292], [293], [294]. In jedem Fall einer Tubenbeteiligung ist ein primär von der Tube ausgehendes Karzinom auszuschließen.

Frei im Tubenlumen liegende Tumorzellen

Frei im Tubenlumen liegende Zellen werden besonders bei laparoskopisch- oder robotergestützten Hysterektomien [291], [292] und bei serösen EC gesehen [293], sind aber mit 2.5% selten [295]. Das kann mit einer höheren Rate an positiven Peritonealzytologien und extrauteriner Ausbreitung (insbesondere bei serösen EC) assoziiert sein [293], [295], hat jedoch keine prognostische Bedeutung [295]. Der Nachweis von frei im Tubenlumen liegenden Tumorzellen soll im Pathologiebericht erwähnt werden, ein Upstaging erfolgt jedoch nicht [233].

Metastasierung in die Tubenschleimhaut

Beim Nachweis von Tumorzellen innerhalb des Tubeneipithels muss ggf. immunhistochemisch ein koexistentes seröses in situ-Karzinom der Tube (STIC) ausgeschlossen werden [213], [294], [294]. Handelt es sich um eine Beteiligung der Tubenschleimhaut durch ein EC, erfolgt ein Upstaging [233].

Beteiligung der Tubenwand mit oder ohne Lymphgefäßeinbrüche

Beim Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen in der Tubenwand ohne Beteiligung der Tubenschleimhaut durch ein STIC und/oder invasives Karzinom, besonders aber bei Lymphgefäßeinbrüchen in der Mesosalpinx handelt es sich um eine Beteiligung durch das EC [233]. Ob dieser Befund lediglich als L1 zu bewerten ist, oder zu einem Upstaging führt ist in der TNM-Klassifikation nicht geklärt (Wittekind 2011).

4.5.9.4

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

Patientinnen mit risikoreduzierender Hysterektomie mit BSO (RRHS) zeigen in 17-25% der Fälle okkulte endometriale Hyperplasien [296], [297], in bis zu 12,5% okkulte EC [298] sowie in ca. 4% Ovarialkarzinome [299].

Da okkulte Endometriumhyperplasien und EC umschrieben auftreten können [296], [298], wird bei fehlendem Tumor beim Zuschnitt folgendes Vorgehen empfohlen [299], [297], [296]:

- repräsentative Einbettung der Endo- und Ektozervix
- vollständige Aufarbeitung des Isthmusendometriums (bei fehlendem TM-Nachweis, sonst "more targeted sampling", d.h. >1 Tumorblock/ 2cm grösster Tumorausdehnung)
- vollständige Aufarbeitung des Korpusendometriums (bei fehlendem TM-Nachweis, sonst "more targeted sampling")
- Vollständige Aufarbeitung des distalen Anteils der Tube/Fimbrientrichter (sogenanntes SEE-FIM-like Protokoll; [297], [253], [290])

- repräsentative Einbettung ovariellen Gewebes (gegebenenfalls vollständige Einbettung).

4.5.10

MMR/MSI-Analyse endometrialer Hyperplasien/EIN

Im Vergleich zu EC zeigen assoziierte endometriale Hyperplasien (CAH/EIN) einen konkordanten Verlust der mismatch-repair-Proteine (MMR) in der Immunhistochemie. Es überwiegt der kombinierte Ausfall von MLH-1/PMS-2 gefolgt vom kombinierten Ausfall von MSH-2/MSH-6 sowie dem alleinigen MSH-6-Verlust. Ein isolierter Verlust von PMS-2 ist selten. Der Verlust von MLH-1 ist in mehr als 95% durch Promotormethylierung verursacht [300], [301].

Mittels sequenziell entnommener Endometriumbiopsien konnte gezeigt werden, dass der Ausfall der mismatch-repair-Proteine im nicht-neoplastischen Endometrium dem invasiven (MMR-defizienten) EC zwischen 7 Monaten und bis zu 12 Jahren vorausgehen kann [302], [303]. In unselektierten Endometriumhyperplasien wurde in 4,5% ein immunhistochemischer Verlust der mismatch-repair-Proteine beobachtet, überwiegend durch eine Methylierung des MLH-1-Promotors [304]. In Analogie zum Nachweis eines Lynch-Syndroms bei Patientinnen mit einem EC, stammen rund 3% aller atypischen Endometriumhyperplasien mit Verlust der MMR Proteine von Patientinnen mit einem Lynch-Syndrom. Bei einer atypischen Endometriumhyperplasie ist derzeit keine routinemäßige immunhistochemische Untersuchung der MMR Proteine erforderlich. Diese soll aber bei Patientinnen mit Verdacht auf Lynch-Syndrom bzw. Lynch-Syndrom in der Familienanamnese durchgeführt werden.

4.41	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Eine routinemäßige immunhistochemische Analyse der MMR-Proteine sollte bei histologischem Nachweis einer atypischen Endometriumhyperplasie nicht erfolgen.	
	Starker Konsens	

4.5.11

Bedeutung der immunhistochemischen Bestimmung der MMR-Proteine

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

- Einordnung des individuellen Tumors in die molekulare Klassifikation [194], [225], [191],
- daraus resultierende Prognoseabschätzung (Wortmann et al., [305]),
- Identifikation von Risikopatientinnen mit einem Lynch-Syndrom [306], [307], [225] und
- mögliche therapeutische Implikationen: Ansprechen auf eine Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren [308], [309],
- Ansprechen auf adjuvante Radiatio [310]; hingegen schlechtes Ansprechen auf eine Gestagentherapie [311].

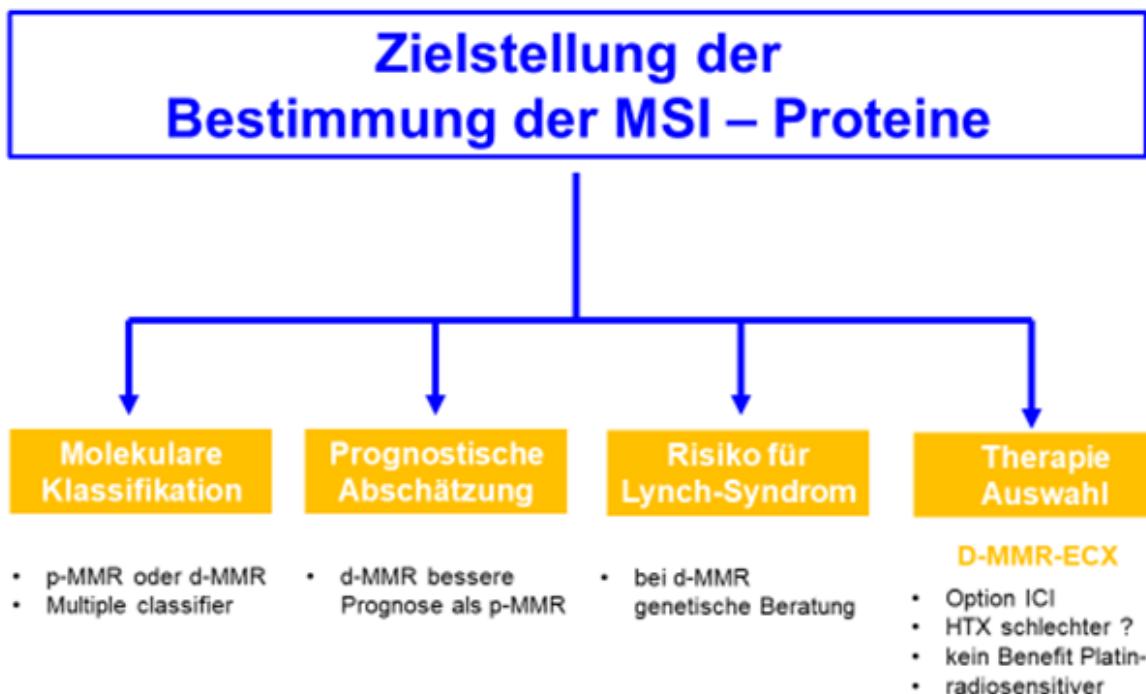


Abbildung 5: Abbildung 6: Zielstellung der immunhistochemischen Analyse der mismatch repair Proteine beim Endometriumkarzinom

4.5.12 Technische Aspekte der immunhistochemischen Bestimmung der MSI-Proteine

In Analogie zur S3-Leitlinie für kolorektale Karzinome [312] besteht weitgehender Konsens in den Empfehlungen der ESMO und der ISGyP bezüglich des bevorzugten Einsatzes der Immunhistochemie zur Bestimmung des MSI Status bzw. der MMR Proteine [307], [192], [225], [313], [193]. Diese kann bei Bedarf durch molekulare Analysen (Methylierungsassay, MSI-PCR) ergänzt werden.

Von Seiten der ESMO und der ISGyP wird die Verwendung aller vier Antikörper (MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6) empfohlen [193], [225], [307]. Im Gegensatz zum kolorektalen Karzinom gibt es beim EC bezüglich des Vergleiches von zwei versus vier Immunmarkern der mismatch-repair-Proteine nur wenige Studien [314], [315], in denen insgesamt 1.100 Patientinnen analysiert wurden. Beide Studien kommen zu dem Schluss, dass zwei MSI-Marker (PMS-2 und MSH-6) äquieffektiv zur Verwendung aller vier Marker (MLH-1, PMS-2, MSH-2 und MSH-6) sind. Jedoch wird darauf hingewiesen, dass die Verwendung von lediglich zwei MSI-Markern erst erfolgen sollte, wenn bei vorab erfolgter Evaluierung aller vier Marker verlässliche Färberesultate und eine sichere Interpretation in der jeweiligen Einrichtung gesichert ist ([315]). Verschiedene Studien sowie die Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) verweisen darauf, dass die Verwendung von zwei MMR-Antikörpern als kostengünstigere Alternative möglich ist [316], [314], [315], [317], [318]. Es soll in jedem Fall jedoch immer eine sequentielle Ergänzung der übrigen Marker möglich sein, wenn u.a. im jeweiligen Fall die Färbung bei einem der beiden initialen Marker (MSH-6 bzw. PMS-2) negativ oder nur fokal bzw. fleckförmig positiv ist oder aber die Kernfärbung schwach ausfällt [193], [307], [225].

Bei der Interpretation der immunhistochemischen Färberesultate bezüglich der MSI-Testung besteht eine vollständige Interobserver-Übereinstimmung von 90,4% was

einem Kappa-Wert von 0,92 entspricht ([\[319\]](#)). Ergebnisse, die in einem Systematic Review bestätigt wurden [\[320\]](#).

Zwischen immunhistochemischer und molekularpathologischer Analyse des MSI-Status besteht eine Konkordanz von mehr als 95% [\[314\]](#), [\[321\]](#), so dass nicht zuletzt auch aus ökonomischen Gründen eine Kombination beider Methoden nicht generell notwendig ist [\[225\]](#), [\[316\]](#), in Einzelfällen mit unklaren Testergebnissen jedoch sinnvoll sein kann [\[225\]](#). Dies wurde in der Metaanalyse von Raffone et al. bestätigt [\[317\]](#).

Im Falle des Ausfalls von MLH-1 ist molekularpathologisch im Kontext der Lynch-Diagnostik eine MLH-1-Promotormethylierung auszuschließen [\[307\]](#).

Die alleinige molekulare Testung des Tumorgewebes ist nicht zu empfehlen, da ein nicht unerheblicher Teil MSH-6-defizienter Tumoren u.U. nicht detektiert wird [\[307\]](#), [\[313\]](#), [\[316\]](#).

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

Eine heterogene Expression von MLH-1 und PMS-2 ist selten und zumeist bedingt durch eine Methylierung des MLH-1 Promoters bei sporadischen EC [\[322\]](#).

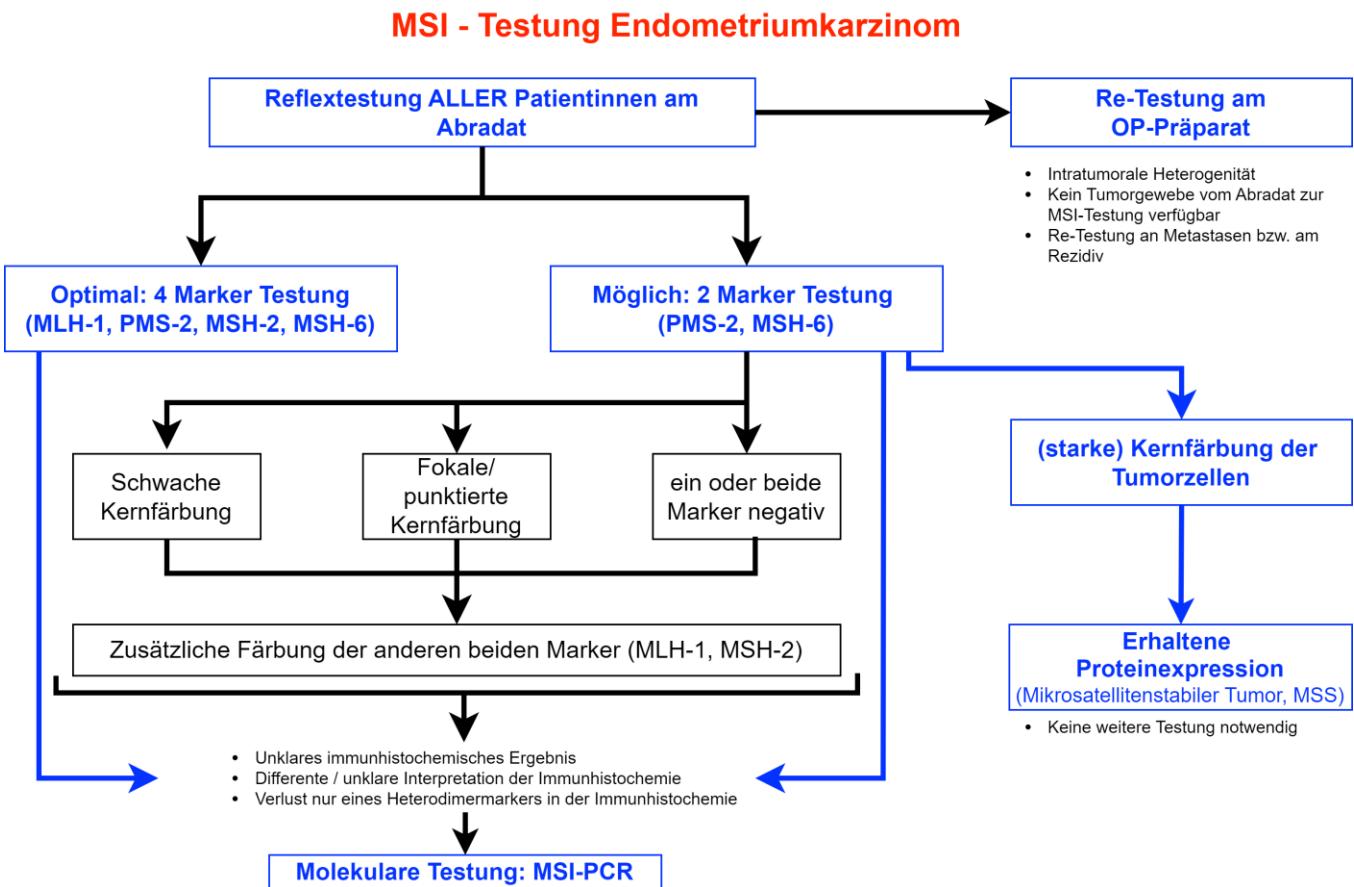


Abbildung 7: Algorithmus der immunhistochemischen Analyse der MMR-Proteine beim Endometriumkarzinom

4.42	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	<p>Die MSI-Analyse beim Endometriumkarzinom soll primär immunhistochemisch erfolgen.</p> <p>Der primäre Einsatz von zwei Antikörpern (MSH-6 und PMS-2) ist möglich, mit Ergänzung des jeweiligen Partnerantikörpers (MSH2 bzw. MLH1) bei negativer immunhistochemischer Reaktion gegenüber MSH-6 bzw. PMS-2.</p> <p>Die immunhistochemische Analyse der MMR-Proteine soll indikationsbezogen durch molekularpathologische Methoden (MLH-1-Promotormethylierung, MSI-PCR) ergänzt werden.</p> <p>Eine alleinige Verwendung molekularpathologischer Methoden soll nicht erfolgen.</p> <p>Die kombinierte Analyse mittels Immunhistochemie und Molekularpathologie soll nicht routinemäßig erfolgen.</p>	
	Starker Konsens	

4.5.13 Zeitpunkt der MMR/MSI-Bestimmung

Die immunhistochemische Bestimmung der MMR-Proteine wird entscheidend von der Präanalytik beeinflusst, deren bedeutendster Parameter die Gewebefixierung ist [323], [192], [324], <https://www.thebagp.org/download/bagp-bgcs-nice-mmr-pathway/>. In der Regelversorgung weist das Tumorgewebe des Hysterektomiepräparates oft autolysebedingte Veränderungen und eine unzureichende Fixierung auf [228]. Daher wird von der ESMO sowie der British Association of Gynaecological Pathologists (BAGP) die Bestimmung des MMR bzw. MSI-Status am Abradat empfohlen [192], <https://www.thebagp.org/download/bagp-bgcs-nice-mmr-pathway/>, da die Fixierung besser ist [316] und das Ergebnis bereits zum prätherapeutischen Tumorboard vorliegt. Eine Wiederholung der Untersuchung am OP-Präparat kann sinnvoll sein, wenn dieses eine am Abradat nicht sichtbare Tumorheterogenität aufweist. Wenn mittels Abrasio nur wenig Tumorgewebe gewonnen werden kann, sollte die Untersuchung ausschließlich am OP-Präparat durchgeführt werden.

4.43	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Jedes neu diagnostizierte Endometriumkarzinom soll unabhängig vom Alter und dem histologischen Subtyp auf MMR-Defekt/MSI untersucht werden.	
Evidenzlevel 4	[325], [326], [288], [305], [310]	
	Starker Konsens	

4.5.14 Hereditäres Endometriumkarzinom

Die wesentlichsten hereditären EC treten im Rahmen des Lynch-Syndroms [313], [327] und Cowden-Syndroms auf [328], seltener bei BRCA-Mutationsträgerinnen [329], [330].

Rund 3-5% aller EC sind Lynch-assoziiert [313], [331]. Bisherige Daten zeigen, dass rund ein Drittel aller Patientinnen keine entsprechende Familienanamnese aufweisen und das EC das „Sentinel-Karzinom“ für ein Lynch-Syndrom ist, das in ca. zwei Dritteln der Fälle nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wird [332], [331].

Insbesondere endometrioider EC können morphologische Kriterien zeigen, die auf eine Lynch-Assoziation hinweisen [213], [333], [306], dennoch ist die HE-Morphologie kein ausreichender Prädiktor [306]. Daher ist in jedem Fall eine immunhistochemische Analyse der MMR-Proteine bei jedem neu diagnostizierten EC unabhängig vom Alter der Patientin und dem histologischen Subtyp indiziert [306], [225], [334], [335]. Die immunhistochemische MMR-Analyse beim EC dient der Erkennung von Risikopatientinnen, denen in der Folge eine humangenetische Abklärung angeboten werden soll ([316], s. Abb. 6).

EC in Assoziation mit BRCA-Keimbahnmutationen (zumeist BRCA-1; [330]) zeigen zumeist eine seröse, seltener eine G3-endometriode Histologie, jeweils mit aberranter p53 Expression und/oder HRD [329]. Daher erscheint es sinnvoll, Patientinnen mit

auffälliger Familienanamnese eine entsprechende humangenetische Beratung zu empfehlen [335].

4.5.15

Molekulare Klassifikation des Endometriumkarzinoms

Basierend auf den Ergebnissen des The Cancer Genome Atlas (TCGA) Projektes [336] ist in den letzten Jahren eine morpho-molekulare Klassifikation des EC erarbeitet worden [326], [337], [338], [339], [340]. Diese morpho-molekulare Klassifikation ist prognostisch relevant [326], [341], [342], [343], und wird zunehmend in therapeutische Entscheidungen implementiert [326], [344], [305], [194], [310], [345]. Daher wird ihre Anwendung in Abhängigkeit von Ressourcen von der WHO sowie der ISGyP und anderen Fachgesellschaften (ESGO, ESTRO, ESP) empfohlen [191], [225], [193]. Die wesentlichsten Charakteristika sind in den Tabellen " [Tabelle 13](#) " und " [Tabelle 14](#) " enthalten [194], [225], [336], [337], [341], [326], [305], [329]; [249], [346]. Der diagnostische Algorithmus ist in Abbildung 7 zusammengefasst.

Die molekulare Typisierung des EC wird derzeit nur für das endometrioide Karzinom verwendet, für die selteneren histologischen Subtypen ist die Datenlage sehr eingeschränkt [191], [347], [339], [348], [349].

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

Die Risikostratifizierung gemäß ESGO-/ESTRO-/ESP-Empfehlung ist in Tabelle "Binäres/dualistisches Modell des EC" in [Kapitel 4.5](#) dargestellt.

4.44	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
A	Bei allen histologisch diagnostizierten primären Endometriumkarzinom soll eine immunhistochemische Bestimmung von p53 sowie der MMR-Proteine durchgeführt werden.	
4	[325], [326], [310], [350], [351]	
	Starker Konsens	

4.45	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
A Empfehlungsgrad	Eine Mutationsanalyse der Exonuclease-Domäne von POLE soll bei den molekularen Subtypen p53mt/abn und MMRd durchgeführt werden.	
Evidenzlevel	[325], [326], [310], [350], [351]	
	Konsens	

4.46	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die immunhistochemische Analyse von p53 und der MMR-Proteine soll präoperativ am Abradat oder der Endometriumbiopsie erfolgen.	
	Starker Konsens	

4.47	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die POLE-Mutationsanalyse kann alternativ auch postoperativ erfolgen.	
	Starker Konsens	

Tabelle 14: Klinisch-pathologische Charakteristika der einzelnen molekularen Typen des EC

	POLE mutant	MMR deficient	Nospecialmolecularprofile	P53 abnormal
Häufigkeit	9%	28%	50%	12%
Alter	jüngere Frauen	Alle Altersgruppen	Alle Altersgruppen	
Assoziation mit Adipositas	Nein	Nein	Ja	Nein
Bezug zu Hyperöstrogenismus	Nein	Nein	Ja	Nein
Hereditäre Komponente	Selten	10% (Lynch)	Selten	BRCA möglich
Vorläuferläsion	Atypische Hyperplasie/EIN	Atypische Hyperplasie/EIN	Atypische Hyperplasie/EIN	Keine
Molekulare Veränderungen	POLE Mutationen	Mikrosatelliteninstabilität	Heterogen	P53 Mutationen
Anzahl an Mutationen	Sehr hoch (ultramutiert)	Hoch (hypermutiert)	Mäßig	niedrig
Histologie	Oft endometrioid G3, TIL/PER	Endometrioid low/high grade, un-/dedifferenziert, TIL/PER	Endometrioid low grade	Serös, Karzinosarkom, endometrioid high grade
Diagnostik	POLE Mutationsanalyse	MMR Immunhistochemie	Ausschlussdiagnose	P53 Immunhistochemie
Immunhistochemie	P53 Wildtyp*, MMR normal*	P53 Wildtyp*, MMR defizient	P53 Wildtyp, MMR normal	P53 abnormal, MMR normal
Tumorstadium	Häufig niedrig	Breite Spanne	Häufig niedrig	Meist hoch, Metastasen häufig (Lymphknoten, Organ)

	POLE mutant	MMR deficient	No special molecular profile	P53 abnormal
LVSI	Häufig	Häufig	Variable	Häufig
Prognose	Sehr gut	Gut	Gut	Schlecht

* Bei multiple classifier können zusätzlich p53 abnormal bzw. MMR defizient sein Abkürzungen: TIL = tumorinfiltrating lymphocytes, PER = peritumorale Entzündung

Quellen: [329], [352], [305], [194], [326], [225], [341], [340], [337], [249],

Tabelle 15: Risikostratifizierung des EC nach ESGO/ESTRO/ESP in Abhängigkeit von der molekularen Klassifikation

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

Risikogruppe	Molekulare Klassifikation unbekannt	Molekulare Klassifikation bekannt ^{1,2}
Hoch	Stadium III-IVA ohne Residualtumor Stadium I-IVA nicht- endometrioid (serös, klarzellig, undifferenziertes Karzinom, Karzinosarkom, gemischt) mit Myometriuminfiltration, ohne Residualtumor	Stadium III-IVA MMR-d/NSMP endometrioides Karzinom ohne Residualtumor Stadium I-IVA p53-abn endometrioides Karzinom mit Myometriuminfiltration, ohne Residualtumor Stadium I-IVA MMR-d/NSMP seröses oder undifferenziertes Karzinom oder Karzinosarkom mit Myometriuminfiltration, ohne Residualtumor
Fortgeschritten metastasiert	Stadium III-IVA mit Residualtumor Stadium IVB	Stadium III-IVA mit Residualtumor, unabhängig vom molekularen Typ Stadium IVB, unabhängig vom molekularen Typ

¹ Für POLE-mutierte EC im Stadium III-IVA und für MMR-defiziente oder NSMP klarzellige EC mit Myometriuminfiltration liegen keine ausreichenden Daten vor, um diese Patienten hinsichtlich der molekularen Klassifikation einer prognostischen Risikogruppe zuordnen zu können. Eine prospektive Erfassung dieser Tumoren wird empfohlen. ² Siehe Text für „multiple classifier“ (Beispiel: Patienten mit POLE-Mutation und p53-Aberration sollen als POLE-mutiert eingeordnet werden). ³ Laut WHO erfolgt ein zweistufiges Gradingendometrioider Karzinome; G1- und G2-Karzinome gelten als low-grade, G3-Karzinome als high-grade (WHO 2020, Casey & Singh 2021). LVI = Lymphgefäßinfiltration, MMR-d= MMR defizient (entspricht einer Mikrosatelliteninstabilität), NSMP = nospecialmolecularprofile (molekularpathologisch vollständig untersuchtes EC ohne POLE-Mutation und MMR Defizienz und mit p53 Wild Typ), POLE-mut =Polymerase E-mutiert Quelle: [193]

Derzeit gibt es keinen immunhistochemischen Surrogatmarker für die POLE-Mutation, daher ist in jedem Fall eine molekularpathologische Analyse mittels Sanger-Sequenzierung oder NGS unter Einschluss der Exome 9 bis 14 [337], [305] notwendig. Inwieweit eine fluoreszenzbasierte SNaPshot-Analyse als Alternativmethode [353] möglich ist, kann derzeit noch nicht beantwortet werden [225].

Die p53-Immunhistochemie ist ein akzeptierter Surrogatmarker für eine p53-Mutation in der Gynäkopathologie [354], [194], einschließlich des EC [355], der auch von der WHO empfohlen wird [191] und fester Bestandteil der molekularen Klassifikation [326], [337]. Dies wurde in einer aktuellen Metaanalyse bestätigt [356]. Gleichzeitig dient die p53-Immunhistochemie auch der korrekten morphologischen Typisierung [338], [213], [210]. Die Interpretation der Immunhistochemie wurde in Korrelation mit der Sequenzierung entwickelt [357], [197], rezente Daten orientieren sich am high-grade serösen Ovarialkarzinom [358]. Ein Vergleich der Immunhistochemie zwischen lokaler und zentraler Pathologie ergab eine Konkordanzrate von mehr als 95 % [355]. Gleichermaßen gilt für den Vergleich Abradat versus Hysterektomie mit einer Konkordanzrate von rund 90 % [359], [355] und den Vergleich p53-Immunhistochemie und -Mutationsanalyse mit 92,3 % .

Eine diffuse/ausgedehnte aberrante p53-Expression ist mit 2-15 % in G1 endometrioiden (FIGO low grade) EC selten, jedoch mit 10-15 % bei G3 (FIGO high grade) endometrioiden Tumoren häufiger [194]. Eine diffuse

Steroidhormonrezeptorexpression und PTEN-Verlust weisen auf eine endometrioide Morphologie hin. Entsprechend der ESMO/ESGO/ESTRO/ESP Risikostratifizierung (Tab. 3; [193]) sind diese Tumoren intermediate risk.

Endometrioide EC mit aberranter p53-Expression weisen eine vergleichbar ungünstige Prognose auf wie das seröse EC [343].

Eine Besonderheit beim EC ist die sog. subklonal-aberrante p53-Expression, die definiert wird als eine abrupte starke nukleäre p53-Expression (>75 % der Tumorzellkerne) in einem umschriebenen Tumoreal, welches >10 % des Gesamttumors einnimmt [194], [305]. Sie ist Ausdruck einer intratumoralen Heterogenität mit passagerer Mutation im Rahmen der Tumorprogression und keine sog. founder mutation [358], [194], die zum derzeitigen Kenntnisstand keine prognostische Bedeutung hat [194]. Wichtig ist dabei eine exakte Kalibrierung der Immunhistochemie im jeweiligen Institut unter Verwendung einer „low-expressor“-Positivkontrolle (z.B. Tonsille; [358]) und die Verwendung optimal fixierten Gewebes [354], [359]. Die Einordnung in die jeweilige molekulare Subgruppe soll entsprechend der überwiegenden Veränderung erfolgen.

Die intratumorale molekulare Heterogenität ist selten [360] und kommt bei EC mit multiplen Classifiern vor. Sie ist nicht durch Founder-Mutationen bedingt, sondern Ausdruck einer Tumorprogression durch epigenetische Veränderungen [354]. Die Einordnung in die molekulare Subgruppe erfolgt nach der überwiegenden molekularen Veränderung [354], [360].

Ist eine molekulare Subklassifikation des EC nicht möglich oder sind deren Ergebnisse inkonklusiv, kann zusätzlich zur Angabe des histologischen Subtyps ggf. der Zusatz NOS (not otherwise classified; z.B. gut differenziertes endometrioides EC NOS) erfolgen [194]. Davon klar abzugrenzen ist das EC mit NSMP (no special molecular profile), bei dem eine vollständige molekulare Untersuchung erfolgt ist, jedoch keine Eingruppierung in die Kategorie POLE-mutiert, p53-aberrant bzw. MSI-defizient erfolgte. Aufgrund der Heterogenität dieser molekularen Gruppe [349], [305], wurde versucht, diese Tumoren noch weiter zu stratifizieren [342], [361], [362], [363], [364]. Eine nukleäre beta-catenin Reaktivität korreliert mit einer CTTNB-exon 3-Mutation [362], und scheint auch mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert zu sein [361], [362], [364]. Ebenso ist eine immunhistochemische L1CAM-Positivität bei NSMP-EC prognostisch ungünstig [365]. Die Datenlage hierfür ist jedoch nicht ausreichend, um CTTNB und L1CAM in die WHO oder ESGO-/ESTRO-/ESP-Klassifikation aufzunehmen [193], [350]. In der vorliegenden Leitlinie wird die Bestimmung von L1CAM mit dem Empfehlungsgrad 0 geführt. Sie kann z. B. sinnvoll sein, wenn eine fertilitätserhaltende Therapie eines frühen EC erwogen wird.

Bezüglich einer möglichen Änderung des molekularen Subtyps im Rahmen der Tumorprogression bzw. Metastasierung liegen nur wenige Daten vor. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass der molekulare Subtyp stabil bleibt und es nur bei den p53-aberranten (serösen) EC zu einem therapeutisch relevanten HRD kommen kann [250].

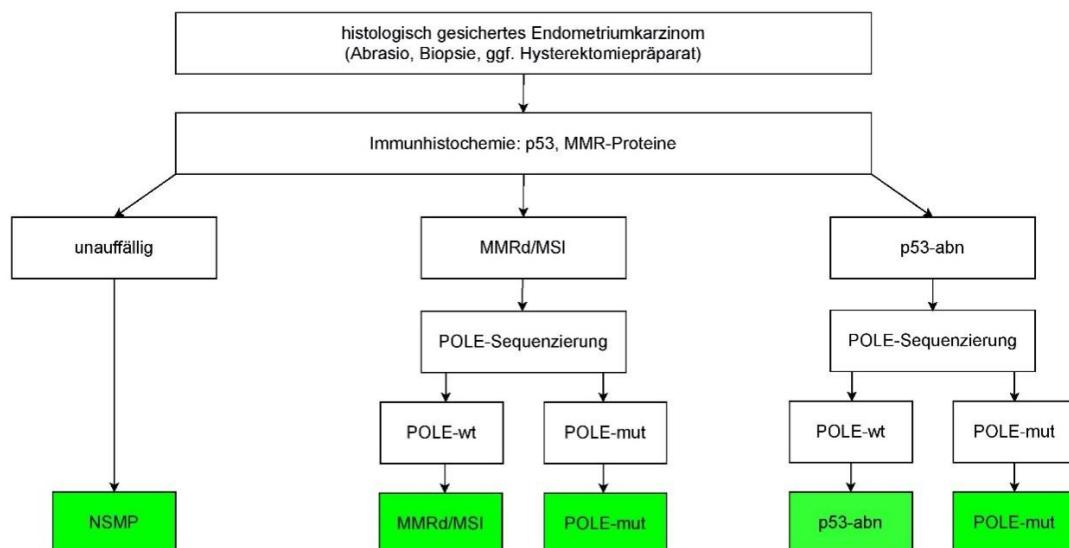
4.5.16

Multiple molekulare Veränderungen („multiple classifiers“)

3-5% aller EC sind „multiple classifiers“, d.h. sie weisen mehr als einen molekularen Subtyp auf (TCGA 2013, [305], [194]). Insbesondere betrifft dies EC mit POLEmut bzw. MSI, in folgenden Konstellationen:

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

POLE-mutierte EC mit immunhistochemisch aberranter p53-Expression (p53mut) verhalten sich wie POLE-mutierte EC mit p53 Wild Typ [305]. Gleiches gilt für MSI high EC und aberranter p53-Expression, die sich klinisch wie MSI-high EC verhalten. Im Falle der Kombination aus MSI-high und POLE verhält sich das EC wie ein POLE-ultramutiertes EC. [305]. Multiple classifiers EC sind zu etwa 75% G3-Karzinome mit endometrioider Histologie bzw. im FIGO-Stadium I [305]. Der Einfluss der POLE-Mutation auf das biologische Verhalten der Tumoren und die Existenz der „multiple classifiers“-EC unterstreicht die Bedeutung der POLE-Mutationsanalyse für die molekulare Klassifikation des EC [225], [194]. Die Datenlage ist zwar begrenzt, es handelt sich aber um ein sich rasch entwickelndes, neues Wissensgebiet.



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

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

Abbildung 8: Empfohlener Algorithmus zur molekularen Klassifikation des Endometriumkarzinoms

4.5.17

Abradat versus Hysterektomie

Es besteht eine hohe Konkordanz zwischen Untersuchungen an Abradat und Hysterektomiepräparat von 90-95% und der molekularen Klassifikation insgesamt [359], [355], [366], [341], [339]. Daher ist eine Risikostratifizierung prinzipiell am Abradat möglich [195]. Eine Wiederholung der Untersuchung am Hysterektomiepräparat ist nur beim Nachweis einer zusätzlichen Tumorkomponente sinnvoll [360]. Unabdingbare Voraussetzung für eine adäquate molekulare Klassifikation ist die Verwendung optimal fixierten Gewebes [358], [307]. Dies ist meist am Abradat eher erfüllt als am Hysterektomiepräparat.

4.48	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die molekulare Typisierung des Endometriumkarzinoms soll an optimal fixiertem Gewebe erfolgen, d.h. vorzugsweise am Abradat. Aufgrund einer hohen Konkordanzrate zwischen Abrasio und Hysterektomie soll eine nochmalige Bestimmung am OP-Präparat nicht erfolgen, insofern keine zusätzliche Tumorkomponente am Hysterektomiepräparat nachweisbar ist.	
	Starker Konsens	

4.5.17.1

PD-L1-Expression

MMR-defiziente und POLE-mutierte EC sind ultra- bzw. hypermutierte Tumoren [194], [346], gleiches gilt für die sog. multiple classifier [305]. In Analogie zu anderen Tumorentitäten [367] weisen MMR-defiziente und POLE-mutierte EC aufgrund ihrer genetischen Instabilität eine vermehrte Neoantigenexpression mit konsekutiv erhöhter Immunogenität auf. Morphologisch weisen diese EC zum Teil zahlreiche intra- und peritumorale Lymphozyten auf (s. Tabelle "ESGO/ESTRO/ESP – Risikostratifizierung des EC in Abhängigkeit vom Vorliegen der molekulär-pathologischen Untersuchungsergebnisse"; [352], [194], [225]). Die erhöhte Immunogenität geht auch einher mit einer vermehrten PD-L1-Expression [368], [369]. Ein möglicher Zusammenhang mit der Methylierung des MLH1 Promotors ist dabei unklar [368], [369].

4.5.18 Aufarbeitung und Befundung von Omentektomiepräparaten beim EC

4.49	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Von Omentektomiepräparaten mit makroskopischer Tumorinfiltration soll beim Endometriumkarzinom mindestens ein Paraffinblock untersucht werden. Bei makroskopisch fehlender Tumorinfiltration sollen vier bis sechs Paraffinblöcke (Einbettung von mehreren Proben in einem Block möglich) untersucht werden. Alle zusätzlichen auffälligen Befunde (z. B. intraomentale Lymphknoten) sollen makroskopisch beschrieben und histologisch untersucht werden.	
	Starker Konsens	

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

Für die Aufarbeitung von Omentektomiepräparaten beim EC gibt es derzeit keine einheitlichen Richtlinien, auch nicht in den rezenten Empfehlungen des College of American Pathologists Tumorausdehnung [280] und der International Collaboration on Cancer Reporting . Daher orientieren sich die nachfolgenden Punkte an Ergebnissen von Untersuchungen beim Ovarialkarzinom [370], [371], [372].

Auf die folgenden Punkte ist bei der makroskopischen Beurteilung und Gewebeentnahme zu achten [373]; CAP 2015, [228]:

- Dreidimensionale Größe des Netresektates in cm
- Angabe der dreidimensionalen Größe einer Tumorinfiltration 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 Tumorinfiltration Einbettung von 1 (bis 2) Paraffinblöcken,
- bei fehlender makroskopischer Tumorinfiltration Einbettung von 4 bis 6 Paraffinblöcken (Einbettung von mehreren Proben in einem Block möglich).

Der histopathologische Befundbericht soll folgende Angaben enthalten [373]; CAP 2015, [228]:

- maximale Ausdehnung einer Tumorinfiltration in cm
- Angabe des histologischen Typs bei Tumorinfiltration
- 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 [272], korreliert jedoch mit einer (okkulten) Beteiligung des Omentums [374]; [375].

4.5.19 Aufarbeitung und Befundung von Lymphonodektomiepräparaten beim Endometriumkarzinom

4.50	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie beim Endometriumkarzinom sollen alle entfernten Lymphknoten komplett eingebettet und histologisch untersucht werden.	
Starker Konsens		

4.51	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Lymphknoten bis ca. 0,2 cm maximaler Ausdehnung sollten in toto eingebettet und größere Lymphknoten entlang ihrer kurzen Achse halbiert bzw. lamelliert und ebenfalls komplett eingebettet werden.	
Starker Konsens		

4.52	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Der Befundbericht von Lymphonodektomiepräparaten beim Endometriumkarzinom soll folgende Angaben beinhalten:	
<ul style="list-style-type: none"> • Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (pelvin, paraaortal), • Angabe der Ausdehnung der größten Lymphknotenmetastase in mm/cm, • Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruches der Lymphknotenmetastase(n), • Angabe des Nachweises isolierter Tumorzellen im Lymphknoten sowie des Nachweises von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe und/oder der Lymphknotenkapsel. 		
Starker Konsens		

Hintergrund

Die Aufarbeitung und Befundung von Lymphonodektomiepräparaten beim EC unterscheidet sich nicht zu der Leitlinie für das Zervixkarzinom ([S3-Leitlinie Zervixkarzinom](#); [376], [290]). Gleiches gilt für die Definition von isolierten Tumorzellen sowie von Mikro- versus Makrometastasen [290].

Ein Ultrastaging mit Anfertigung von Stufenschnitten und/oder immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen kann die Zahl von Patientinnen mit isolierten Tumorzellen bzw. Mikrometastasen beim EC erhöhen [377]. Ein Ultrastaging mit Anfertigung von Stufenschnitten und/oder immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen kann die Zahl von Patientinnen mit isolierten Tumorzellen bzw. Mikrometastasen beim EC erhöhen [377]. Ein Ultrastaging von negativen non-sentinel-Lymphknoten wird aber nicht empfohlen [253], [233], [290].

Die Unterscheidung von Mikro- und Makrometastasen sind beim EC nicht stagingrelevant. Studien deuten darauf hin, dass der Nachweis isolierter Tumorzellen (ITC) bzw. Mikrometastasen (pN1mic) prognostisch bedeutsam sein könnte [378], [379], [380]. Allerdings erfolgt nicht in allen Studien die Trennung zwischen ITC und Mikrometastasen in ihrer Definition gemäß UICC [380], bzw. beide Parameter werden in der Auswertung zusammengefasst. Entsprechend den Empfehlungen im TNM sollen ITC und Mikrometastasen und ihre Unterscheidung im histologischen Befundbericht vermerkt werden und in die Stadieneinteilung einfließen.

Gerade bei low und intermediate risk EC werden durch Ultrastaging mehr positive Sentinel Nodes detektiert [379], [381], [382]. In gut der Hälfte der Fälle der positiven Sentinel Nodes beruhen diese auf isolierten Tumorzellen (ITC) oder Mikrometastasen [379], [381], [382] deren Relevanz für die Prognose zumindest unklar, möglicherweise sogar irrelevant ist [379], [382]. Die großzügige Durchführung einer Sentinel-Node-Biopsie mit Ultrastaging kann deshalb auch zu einem unnötigen Upstaging und der Einleitung von adjuvanten Therapien führen, die nur die Morbidität erhöhen, ohne die Prognose zu verbessern [379], [382]. Mikrometastasen (>0,2 mm bis ≤ 2 mm, pN1 (mi)) werden von den meisten Experten als metastatischer Befall gewertet, der eine adjuvante Therapie indiziert [378], [193].

In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass Patientinnen dasselbe PFS haben, wenn die als Nodal-positiv geltenden Mikrometastasen adjuvant behandelt wurden wie die Nodal-negativen [378]. Ob dies auf einen therapeutischen Effekt oder auf die fehlende Relevanz der Mikrometastasen zurückzuführen ist, kann durch diese Studie nicht geklärt werden.

In einer Metaanalyse der 8 geeigneten Studien zu dieser Fragestellung, in der auch die von Ignatov et al. [378] enthalten ist, zeigte sich, dass EC-Patientinnen mit pN0 (i+) oder pN1(mi) ein signifikant höheres Rezidivrisiko hatten, selbst wenn sie eine adjuvante Therapie erhalten hatten [383]. Die Relevanz des Nachweises von isolierten Tumorzellen oder Mikrometastasen im Sentinel-Lymphknoten zur Indikation für eine adjuvante Therapie ist damit noch nicht geklärt und weitere Untersuchungen sind erforderlich.

Zur möglichen prognostischen Bedeutung der extrakapsulären Ausbreitung liegen beim EC derzeit nur sehr wenige Daten vor [384]. Dennoch wird in allen AWMF-Leitlinien sowie der ICCR empfohlen, die extrakapsuläre Ausbreitung standardmäßig im Befundbericht zu erwähnen [385].

Parametrale (mesometrale) Lymphknoten gehören zu den regionären Lymphknoten beim EC [232] und sollen unter den pelvinen Lymphknoten subsumiert werden. Lymphknotenmetastasen dieser Lokalisation werden als pN1 und nicht als pT3b klassifiziert. Intraomentale Lymphknoten gehören ebenfalls zu den regionären Lymphknoten.

4.5.20 Aufarbeitung von Sentinel-Lymphknoten beim EC

4.53	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Sentinel-Lymphknoten beim Endometriumkarzinom sollen parallel zu ihrer kurzen Achse lamelliert und vollständig eingebettet sowie in Stufenschnitten untersucht werden. Sentinel-Lymphknoten, die in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung negativ sind, sollen zusätzlich immunhistochemisch untersucht werden (sog. Ultrastaging).	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In Bezug auf die histopathologische Untersuchung von Sentinel-Lymphknoten gibt es derzeit kein einheitliches Protokoll [253], [233], [386], dennoch soll immer ein Ultrastaging der Sentinel-Lymphknoten erfolgen [387], [388], [253], [233], [290], [377], [389], [193]. Die Aufarbeitung von Sentinel-Lymphknoten beim EC orientiert sich an der [S3-Leitlinie des Zervixkarzinoms](#) und der [S2k-Leitlinie des Vulvakarzinoms](#) sowie den Empfehlungen der Society of Gynecologic Oncology (SGO) für das EC [390].

Dabei sollen die Sentinel-Lymphknoten entlang ihrer kurzen Achse in ca. 0,2 cm starke Scheiben lamelliert und komplett eingebettet werden [253], [290], [391], [256]. Es sollten mindestens drei Stufenschnitte jeweils in einem Abstand von ca. 200 µm angefertigt und HE-gefärbt werden ([S3-Leitlinie Zervixkarzinom](#) und [S2k-Leitlinie Vulvakarzinom](#)). Lassen sich in den HE-gefärbbten Schnittpräparaten keine Tumorzellen nachweisen, soll eine immunhistochemische Untersuchung mit einem Pan-Zytokeratinantikörper (z.B. AE1/AE3) erfolgen [387], [388], [253], [233], [290], [389].

Im Fall einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung [256], [193] erfolgt die makroskopische Aufarbeitung wie beschrieben. Der/die Lymphknoten werden zur gänze für den Gefrierschnitt verwendet. Von den Gefrierblöcken sollten drei Stufenschnitte angefertigt werden ([S3-Leitlinie Zervixkarzinom](#)).

4.5.21 Morphologische Prognosefaktoren

Die WHO-Klassifikation und der ESGO/ESTRO/ESP-Konsens empfehlen die Prognoseeinschätzung des EC morpho-molekular durchzuführen [191], [233], [193]. Diese Prognoseeinschätzung besteht aus einer Kombination morphologischer, immunhistochemischer und molekularpathologischer Parameter [233], [194], [392], [193].

Etablierte Prognosefaktoren sind das Tumorstadium, der Nachweis von Lymphknotenmetastasen, der histologische Tumortyp nach WHO, das Grading beim endometrioiden EC sowie die molekulare Klassifikation [233], [194], [392], [193], [195].

Das Grading beim endometrioiden EC folgt den Empfehlungen der FIGO, wobei laut WHO G1 und G2-EC als low grade und G3-EC als high grade eingestuft werden (s.o., [191], [233], [193]).

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

Der Status der Peritonealzytologie ist nicht mehr stagingrelevant, soll jedoch im histopathologischen Befundbericht erwähnt werden [233], [253].

Der histologische Tumortyp nach WHO ist ein integraler Bestandteil des Befundberichts [252], [233], [193], [194]. Die alleinige Bedeutung des histologischen Typs wird jedoch zunehmend durch die molekulare Klassifikation modifiziert [194], [210], [213].

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

Karzinosarkome (MMMT) mit heterologer mesenchymaler Komponente, höherem Tumorstadium und große Tumoren sind offenbar prognostisch ungünstig [219]; [393]. Die Majorität der Karzinosarkome sind molekular p53-mutierte Tumoren [349].

Beim endometrioiden EC kommt der Tumorgröße offenbar prognostische Relevanz zu [394].

Inkomplett resezierte Tumoren (R1- oder R2-Situation) weisen eine signifikant höhere Lokalrezidivrate auf [395]; [396]. Daher kann die inkomplette Tumorresektion als prognostisch relevanter Faktor eingeordnet werden.

Dem sog. MELF-pattern (microcystic, elongated and fragmented glands) als Invasionsmuster beim EC kommt aufgrund einer höher Frequenz an okkulten Lymphgefäßeinbrüchen, Lymphknotenmetastasen sowie der Assoziation zur epithelial-mesenchymalen Transition eine prognostische Bedeutung zu [397], [398]. Inwieweit das vom kolorektalen Karzinom bekannte tumor budding prognostisch relevant ist [399], kann derzeit noch nicht abgeschätzt werden.

In einer Untersuchung von mehr als 25.000 Patientinnen der Stadien FIGO IA/T1a und IB/T1b wiesen Lymphgefäßeinbrüche (LVS) ein 4- bis 10-fach erhöhtes Risiko für Lymphknotenmetastasen auf [287]. Unter LVS-positiven EC ist das Ausmaß der LVS prognostisch relevant , [237].

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 [400]; [396].

Die Perineuralscheideninfiltration ist ein beim EC bisher unzureichend untersuchter Parameter [400]; [396].

Der immunhistochemische Nachweis von Steroidhormonrezeptoren korreliert mit dem endometrioiden EC [195], [213]. Daher ist deren prognostische Bedeutung als unklar einzuschätzen [401].

Bezüglich der Bedeutung von Nomogrammen zur Prognoseabschätzung ohne oder mit Einschluss molekularer Daten, besteht derzeit nur ungenügende Evidenz [402], [403], [404].

Anderen molekularen Markern außerhalb der TCGA-basierten Subklassifikation kommt derzeit beim EC keine Bedeutung zu [195], [225].

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

Tabelle 16: Zusammenfassung von Standard-*, Risiko- und Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim EC und malignen Müllerschen Mischtumor (MMMT; Karzinosarkom)

Name	Standardfaktor	Risiko-/Prognosefaktor	Therapierelevanz
Tumorstadium	ja	ja	ja
Myometrane Invasionstiefe	ja	ja	ja
Lymphknotenstatus	ja	ja	ja
Histologischer Tumortyp nach WHO	ja	ja	ja
Größe der Lymphknotenmetastasen	ja	unklar	nein
Zahl metastatisch befallener Lymphknoten	ja	unklar	nein
Extrakapsuläre Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen	ja	unklar	nein
Status der Peritonealzytologie	ja	unklar	nein
Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status)	ja	unklar	nein
Lymphgefäßinfiltration (L-Status)	ja	ja	ja
Ausmaß der Lymphgefäßinfiltration	ja	ja	unklar
Veneninvasion (V-Status)	ja	unklar	nein
Resektionsränder	ja	ja	ja

Name	Standardfaktor	Risiko-/Prognosefaktor	Therapierelevanz
(Residualtumorstatus; R-Klassifikation)			
Grading	ja	ja	ja
Tumorlokalisation im Uterus	ja	unklar ¹	nein
Dreidimensionale Tumogröße in cm	ja	unklar ²	nein
Assoziierte endometriale Hyperplasie	nein	nein	nein
Invasionsmuster	ja	unklar ³	nein ⁴
Hormonrezeptorstatus	nein	unklar	nein
L1CAM	nein	ja / unklar	unklar
molekulare Klassifikation	Vollständige molekulare Klassifikation erstrebenswert	ja	ja
Molekulare Marker (außer POLE, MMR, p53)	nein	nein	nein
Nomogramme	nein	nein	nein

*Der Begriff Standardfaktor beschreibt Parameter, die essenziell für den histopathologischen Befundbericht sind, bzw. Untersuchungsverfahren, die routinemäßig zum Einsatzkommen sollen. ¹ Eine Tumorlokalisierung im Isthmus uteri kann auf eine Lynch-Assoziation hinweisen. Allein aufgrund der topographisch-anatomischen Nähe kann möglicherweise ein erhöhtes Risiko einer Zervixinfiltration bestehen, sonographisch/radiologisch zu beurteilen ist. ² Die Tumogröße hat vermutlich prognostische Bedeutung beim endometrioiden EC. Die molekularen Daten sind nicht mit berücksichtigt. ^{3,4} Das MELF-Pattern ist mit einer höheren Rate an (okkulten) Lymphgefäßeinbrüchen und konsekutiv höheren Zahl an Lymphknotenmetastasen assoziiert.



5 Therapie und Fertilitätserhalt bei Präkanzerosen des Endometriums und beim frühen Endometriumkarzinom

5.1 Endometriumhyperplasien

5.1.1 Endometriumhyperplasie ohne Atypien

5.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Eine einfache Endometriumhyperplasie ohne Atypien sollte nicht durch Hysterektomie behandelt werden.	
Evidenzlevel 3	[285], [405]	
Starker Konsens		

5.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei einer komplexen Endometriumhyperplasie ohne Atypien kann eine Hysterektomie erwogen werden.	
Evidenzlevel 3	[405]	
Starker Konsens		

Hintergrund

Die WHO definiert in ihrer aktuellen Nomenklatur die Endometriumhyperplasie ohne Atypien und die atypische Endometriumhyperplasie (AEH), synonym: endometriale intraepitheliale Neoplasie = EIN [285].

Bei der Endometriumhyperplasie ohne Atypien handelt es sich um eine benigne Veränderung, die in der Regel beobachtet bzw. konservativ behandelt wird (z. B. systemische Gestagene, orale Kontrazeptiva, Gestagen-IUP, Gewichtsreduktion; cave: östrogen-/androgenproduzierender Tumor) und nur in Ausnahmefällen operiert wird. Das Risiko für die Entstehung eines invasiven EC liegt bei 1 % [285].

Die in der früheren WHO-Klassifikation enthaltene Gruppe „komplexe Endometriumhyperplasie ohne Atypien“ wurde aufgegeben und ist jetzt in der Gruppe „Endometriumhyperplasie ohne Atypien“ enthalten [285].

In einem aktuellen systematischen Review und Metaanalyse wurden allerdings 12 Studien mit 804 Patientinnen mit Endometriumhyperplasie ohne Atypien im Abradat oder einer Endometriumbiopsie analysiert, bei denen anschließend eine Hysterektomie (HE) durchgeführt worden war. Bei 566 Frauen mit einfacher nicht atypischer Endometriumhyperplasie wurden in 2 % im HE-Präparat okkulte EC gefunden. Bei den 238 Patientinnen mit komplexer nicht atypischer Hyperplasie im Abradat oder der Biopsie lag in 12,4% ein EC im HE-Präparat vor [405].

5.1.2 Atypische Endometriumhyperplasie (AEH)

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

5.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei postmenopausalen Patientinnen und bei prämenopausalen Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung und Vorliegen einer atypischen Hyperplasie des Endometriums soll eine totale Hysterektomie mit Salpingektomie beidseits und ggf. eine Ovarektomie beidseits durchgeführt werden	
Evidenzlevel 1	[285], [406], [407]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei der Endometriumhyperplasie mit Atypien besteht ein hohes Entartungsrisiko [285]. In bis zu 60 % liegt bei der im Abradat oder der Biopsie gestellten Diagnose „Endometriumhyperplasie mit Atypie“ im Hysterektomiepräparat bereits ein invasives Karzinom vor [408].

Die in der früheren WHO-Klassifikation enthaltene Gruppe „komplexe Endometriumhyperplasie ohne Atypien“ wurde aufgegeben und ist jetzt in der Gruppe „Endometriumhyperplasie ohne Atypien“ enthalten [285].

Bei atypischen Endometriumhyperplasien (AEH) und EC pT1a, G1 führt die totale Hysterektomie (+ Adnexextirpation) zu krankheitsspezifischem 5-Jahres-Überleben von mindestens 99 % [407]. Bei einer suprazervikalen Hysterektomie bzw. einer Endometriumbalbion verbleibt Endometrium im Uterus bzw. im Zervixstumpf, so dass diese Operationen bei einer AEH nicht zu empfehlen sind [406].

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>) [409] in den Hintergrund.

Lediglich ein noch nicht erfüllter Kinderwunsch sollte einen Verzicht auf eine Hysterektomie bei atypischer Endometriumhyperplasie als Option eröffnen.

Die Sinnhaftigkeit der Bestimmung der molekularen Klassifikation bei Frauen mit AEH ist nicht etabliert. In einer kleinen Studie mit 6 Fällen von AEH und 40 frühen EC zeigten Frauen mit AEH/ 7 EC der Klasse No Specific Molecular Type (NSMP) höhere Anspruchsraten auf eine Gestagentherapie als jene mit MSI high [410]. Zhang et al. fanden eine höhere Progressionsrate nach Fertilitätserhalt bei 59 Frauen mit AEH oder frühem EC, wenn eine molekulare Klasse p53mt (Copy Number High) oder MSI high vorlag [411].

5.1.2.2 Vorgehen bei AEH bei prämenopausalen Frauen

5.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Vorliegen einer atypischen Hyperplasie können im Rahmen der Durchführung einer Hysterektomie und beidseitigen Salpingektomie bei prämenopausalen Frauen die Ovarien belassen werden, sofern keine Anhaltspunkte für eine hereditäre Disposition für ein Ovarialkarzinom (z. B. BRCA-Mutation oder bestimmte Formen des Lynch-Syndroms) vorliegen.	
	Starker Konsens	

5.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei Vorliegen einer atypischen Endometriumhyperplasie kann im Rahmen der Durchführung einer Hysterektomie eine Sentinel-Lymphadenektomie durchgeführt werden.	
Evidenzlevel		
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zu den Risiken der Belassung der Adnexe bei prämenopausalen Frauen, die wegen einer AEH eine Hysterektomie erhalten, gibt es keine aussagekräftigen Studien. Nach heutigem Kenntnisstand sollte mit der Patientin zur Prophylaxe eines Tuben-/Ovarial-/Peritonealkarzinoms die Entfernung beider Salpingen besprochen werden [412].

Beim endometrioiden EC pT1 wurde in einer Metaanalyse von 5 Fall-/Kontrollstudien kein Unterschied im Gesamtüberleben gefunden, wenn die Ovarien entfernt bzw. belassen wurden [413]. Eine spätere Metaanalyse von 7 retrospektiven Kohortenstudien von Frauen mit EC im Stadium I (1419 Patientinnen mit Ovarerhalt, 15.826 Frauen mit Hysterektomie und beidseitiger Adnexexstirpation fand zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamt- und des krankheitsfreien Überlebens, auch nicht bei prämenopausalen Frauen (HR

Gesamtüberleben=0,99 ; 95% KI= 0,56-3,93) [414]. Wenn man diese Ergebnisse (LoE 3) für das frühe EC akzeptiert, könnte es auch für AEH gelten.

Bei Frauen mit einer AEH und mit einer familiären Disposition für Ovarialkarzinom im Rahmen eines hereditären Brust- und Ovarialkarzinom-Syndroms bzw. eines Lynch-Syndroms sollten die Ovarien nicht belassen werden. Da allerdings nicht alle Formen des Lynch-Syndroms auch mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom einhergehen, sollte bei Nachweis einer Keimbahnmutation in den Lynch-Genen eine Beratung durch eine/n auf diesem Gebiet kompetente Humangenetiker*In erfolgen, bevor über den Ovarerhalt entschieden wird ([Kapitel 9](#)).

Zur Frage der Sentinel-Lymphadenektomie bei Frauen mit AEH liegen einige Studiendaten vor. In einer US-Amerikanischen nationalen Kohorte von 49.698 Frauen mit AEH und ambulanter Hysterektomie wurde in 2847 Fällen (5.7%) eine SLN-Lymphadenektomie durchgeführt [415]. Capozzi et al. fanden 1 nodale Metastase unter 152 Fällen (0.6%) von AEH mit SLN-Lymphadenektomie [416], Sullivan et al. in 0/141 Fällen [417], Touhami et al. hingegen in 4/120 (3.3%) Fällen [418] und Taskin et al. in 2/37 (5%) Fällen von EH [419]. Mueller et al. führten bei 161 Fällen von AEH eine SLN-Lymphadenektomie durch [420]. Eine rezente Studie fand Sentinel-Metastasen in 2/162 (1%) Fällen von AEH/EIN [421]. Insgesamt liegt daher die Frequenz von Sentinelmetastasen bei Patientinnen mit AEH zwischen 0.6% und 3.3%. Angesichts dieser Zahlen sowie angesichts der Tatsache, dass Patientinnen mit AEH in 40% bis 60% ein EC in der endgültigen Histologie haben werden und in vielen Fällen dann keine Sentinel-Lymphadenektomie mehr erhalten können, sondern eine Zweitoperation mit systematischer Lymphadenektomie durchgeführt werden muss, erscheint es sinnvoll, Patientinnen mit AEH und geplanter Hysterektomie eine Sentinel-Lymphadenektomie als „kann“-Empfehlung anzubieten.

5.1.2.3 Fertilitätserhalt bei Frauen mit AEH

5.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen einer atypischen Hyperplasie Uterus und Adnexe belassen werden, wenn die Patientin darüber informiert wurde, dass die fast immer zur Heilung führende Standardbehandlung die totale Hysterektomie ist, sie mit engmaschiger Kontrolle einverstanden ist und die Aufklärung über die Notwendigkeit der Hysterektomie nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches erfolgt ist.	
	Starker Konsens	

5.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen einer atypischen Hyperplasie Uterus und Adnexe belassen werden, wenn zur Diagnosesicherung eine Hysteroskopie mit gezielter Biopsie oder mit Abrasio vorgenommen wurde und die Diagnose „atypische Hyperplasie“ durch eine/n in der gynäkologischen Pathologie erfahrene/n Pathologin/en gestellt oder bestätigt wurde.	
	Starker Konsens	

5.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen einer atypischen Hyperplasie Uterus und Adnexe belassen werden, wenn eine Laparoskopie mit vaginalem Ultraschall oder eine MRT zur bestmöglichen Beurteilung des Risikos eines Adnexbefalls und/oder einer myometranen Infiltration erfolgt ist.	
	Starker Konsens	

5.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Wenn nach mindestens 6 Monaten konservativer Behandlung eine Komplettremission der AEH zu verzeichnen ist, sollte die geplante Schwangerschaft angestrebt werden.	
	Starker Konsens	

5.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Wenn aktuell kein Kinderwunsch besteht, soll eine Erhaltungstherapie durchgeführt werden. Alle 6 Monate soll eine Endometriumbiopsie erfolgen.	
	Starker Konsens	

5.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches soll eine totale Hysterektomie mit beidseitiger Salpingektomie +/- beidseitiger Ovarektomie erfolgen.	
Evidenzlevel 4	[422], [406]	
	Starker Konsens	

5.12	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Eine Fertilitätserhaltende hormonelle Therapie einer atypischen Endometriumhyperplasie sollte mit einem Levonorgestrel-abgebenden Intrauterinpessar (52 mg) für die Dauer von mindestens 6 Monaten erfolgen. Alternativ können auch Medroxyprogesteronacetat 200-250 mg/d/p.o.) oder Megestrolacetat (160-200 mg/d/p.o.) verwendet werden.	
Evidenzlevel 4		
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

Bisher wurden zahlreiche Arbeiten über die konservative Therapie von Patientinnen mit atypischer Endometriumhyperplasie (AEH) und frühem EC publiziert [406], [423]. 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 varierenden Aussagen kamen [424], [423]. 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. [424], [423].

Die Gruppe um Bristow fand 45 geeignete Studien mit 391 Patientinnen. 66 % dieser Frauen mit AEH hatten unter konservativer Therapie eine komplette Remission. Bei 14 % der Patientinnen persistierte die AEH, bei 23 % kam es nach initialer Remission zu einem Rezidiv. 41 % der Frauen mit konservativ behandelter AEH wurden schwanger [424].

Eine britische Arbeitsgruppe wählte 34 Publikationen mit 154 Patientinnen aus. 86 % der Frauen hatten eine Remission, 26 % ein Rezidiv und 26 % eine Lebendgeburt [425].

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 [426].

Eine französische Arbeitsgruppe fand 24 Studien, die ihren Qualitätsanforderungen entsprachen, publizierte aber lediglich die gepoolten Ergebnisse für AEH und EC (s. u.) [427].

Die Therapie der AEH mit einem Levonorgestrel-IUP bietet theoretisch den Vorteil der hohen lokalen Gestagenkonzentration bei geringer systemischer Gestagenbelastung [423]. Die vorliegenden Studien liefern widersprüchliche Ergebnisse und sind methodologisch unzureichend (zu kleine Fallzahlen, retrospektive Fallsammlungen) [423]. Eine Analyse der Cochrane Collaboration auf der Basis von 13 randomisierten Studien an 1657 Frauen kommt zu dem Schluss, dass ein Levonorgestrel-abgebender Intrauterinpressar zu höheren Ansprechraten führt als orale Gestagen und wahrscheinlich zu einem geringeren Hysterektomierisiko führt [428].

Mandelbaum et al. analysierten retrospektiv 245 Patientinnen mit komplexer atypischer Endometriumhyperplasie, die systemisch (n=176) mit Gestagenen oder mit einem Levonorgestrel -IUP (n=69) behandelt worden waren. Das Gestagen-IUP führte in 79% zu einer kompletten Remission, die systematische Gestagenbehandlung in 47%. (HR=3,32; 95% KI=2,39- 4,62). Eine Progression zum Karzinom fand bei 4,5% der Frauen mit Gestagen-IUP und bei 16% der Patientinnen mit systemischer Gestagenbehandlung statt (HR=0,28; 95% KI=0,11-0,73). Vor allem morbid adipöse Patientinnen profitierten von der Behandlung mit Gestagen-IUP [422].

5.1.2.4

Metformin- und Gestagentherapie bei Endometriumhyperplasie

Das orale Antidiabetikum Metformin (MET) wurde in einer Reihe von klinischen Studien als Therapeutikum zur Behandlung der Endometriumhyperplasie (EH) untersucht. Eine Cochrane-Metaanalyse mit Analyse der Daten bis 2017 identifizierte 3 randomisierte Studien mit insgesamt lediglich 77 Probandinnen und fand keinen therapeutischen Effekt für MET hinsichtlich Remissions-, Progressions- oder Rezidivraten [429]. Einige neuere Studien fanden allerdings Hinweise auf einen therapeutischen Effekt von MET. Tehrani et al. verglichen bei 60 Frauen mit EH ohne Atypien 40 mg Megestrolazetat (MA) tgl. für 4 Wochen kombiniert mit 1000 mg MET tgl. für 3 Monate oder Placebo [430]. Nach 3 Monaten unterschieden sich die Remissionsraten (27/30 [93%] vs. 19/30 [70%]) signifikant zugunsten der MET-Gruppe. In einer retrospektiven Analyse von 245 Frauen mit komplexer EH war eine

konkombinante MET-Einnahme mit erhöhten Remissionsraten unter Levonorgestrel-Spirale (LNG-IUD) assoziiert (87% vs. 59% nach 6 Monaten), nicht jedoch mit erhöhten Raten unter oraler Gestagenterapie (23% vs. 28% nach 6 Monaten) [431]. Yang et al. randomisierten 150 Frauen mit atypischer EH oder fröhlem EC G1/2 zu Megestrolazetat (160 mg 1x1 tgl.) mit/ohne MET (500 mg 3x1 tgl.) [432]. Nach 4 Monaten erreichte die Kombinationstherapie höhere Komplettremissionsraten (34% vs. 21%; p=0,09). Nach 8 Monaten war dieser Unterschied allerdings nicht mehr nachweisbar.

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

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

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).

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. Angesichts der relevanten Rezidivrate nach zunächst erfolgreicher konservativer Behandlung der AEH sollte nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches die Hysterektomie durchgeführt werden [427]. Untersuchungen zur Lebensqualität unter konservativer Therapie der AEH liegen nicht vor.

5.2 Fertilitätserhalt und Adnexerhalt beim frühen Endometriumkarzinom

5.2.1 Vorgehen beim frühen Endometriumkarzinom Hintergrund

Bei Vorliegen eines frühen EC (endometrioid pT1a, G1) führt die totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexestirpation zu einem krankheitsspezifischen 5-Jahres-Überleben von 99 % [407].

5.2.2 Belassung der Adnexe bei prämenopausalen Frauen mit frühem Endometriumkarzinom

5.13	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Vorliegen eines Endometriumkarzinoms (low risk oder intermediate risk entsprechend ESGO/ESTRO-Kriterien) können im Rahmen der Durchführung einer Hysterektomie und beidseitigen Salpingektomie bei prämenopausalen Frauen die Ovarien belassen werden, sofern keine Anhaltspunkte für eine hereditäre Disposition für ein Ovarialkarzinom (z. B. BRCA-Mutation, bestimmte Formen des Lynch-Syndroms) vorliegen und die Patientin über das Risiko aufgeklärt ist.	
	Konsens	

5.14	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Frauen <45 Jahren mit Endometriumkarzinom sollen über das hohe Risiko eines gleichzeitig bestehenden Ovarialkarzinoms bzw. einer Ovarialmetastasierung aufgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Daten zur Belassung der Ovarien beim frühen EC sind im Hintergrundtext zur AEH aufgeführt. Zu beachten ist jedoch, dass auch bei jungen Frauen mit frühem EC G1 oder pT1a in bis zu 25% synchrone Ovarialkarzinome bzw. ovarielle Metastasen auftreten können [433].

Es ist zu beachten, dass in der präoperativen Bildgebung und selbst bei intraoperativer Beurteilung der Ovarien ein Teil dieser Tumoren nicht auffällt [433], [Kapitel 5.2.3](#).

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

synchrone Ovarialkarzinom, bei den Frauen mit Östrogendominanz in 6,6 % und bei den EC-Patientinnen aus der „Weder-noch“-Gruppe in 21 % [327].

5.2.3

Synchrone Endometrium- und Ovarialkarzinom

Frauen mit EC haben in seltenen Fällen ein synchrone 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 synchrone EC [434]. Junge Frauen mit EC haben allerdings ein deutlich erhöhtes Risiko für ein synchrone Ovarialkarzinom (SEOC), das in der Literatur zwischen 11 % bis 36 % angegeben wird [435], [436], [437], [433], [438]. 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 endometrioide 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 [439]. In den meisten Fällen von SEOC werden sowohl das EC als auch das Ovarialkarzinom in einem frühen Erkrankungsstadium diagnostiziert und die Prognose von Frauen mit SEOC ist vergleichsweise gut. So berichten z. B. Oranratanaphan et al. [435] 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 [440]. In der Literatur wird die Rate an Ovarialmetastasen sehr unterschiedlich angegeben und liegt zwischen 12 % [433] und 87 % [435], was auf eine schwierige histopathologische Zuordnung hinweist.

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

Junge Frauen mit SEOC haben ein erhöhtes Risiko für die Trägerschaft einer HNPCC-assoziierten Mutation. Während bei Frauen mit EC die Rate von Lynch-Syndromen etwa zwischen 4 und 11 % liegt [441], weisen junge Frauen mit SEOC in etwa 40 % der Fälle ein Lynch-Syndrom auf [438]. Die Durchführung eines Lynch-Syndrom-Screenings soll daher bei jungen Frauen mit SEOC durchgeführt werden [Kapitel 9](#).

5.2.4 Fertilitätserhalt bei Frauen mit fröhem Endometriumkarzinom

5.15	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	<p>Bei Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung und Endometriumkarzinom mit niedrigem Risiko (low risk entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation) 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.</p>	
	Starker Konsens	

5.16	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	<p>Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen eines Endometriumkarzinoms mit niedrigem Risiko (low risk entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation) Uterus und Adnexe erhalten werden, wenn der Patientin eine reproduktionsmedizinische Beratung zur Beurteilung der Chancen der Erfüllung eines Kinderwunsches empfohlen wurde.</p>	
	Starker Konsens	

5.17	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	<p>Bei Wunsch nach Uteruserhalt und Vorliegen eines Endometriumkarzinoms mit niedrigem Risiko (low risk entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation) können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn die Patientin mit engmaschigen Kontrollen einverstanden ist und eine Aufklärung über die Notwendigkeit der Hysterektomie nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches erfolgt ist.</p>	
	Starker Konsens	

5.18	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Endometriumkarzinom mit niedrigem Risiko (low risk entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation) und Wunsch nach Erhalt der Fertilität können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn durch eine Hysteroskopie mit gezielter Biopsie oder mit Abrasio und pathologischer Beurteilung die Diagnose eines low risk Endometriumkarzinoms (entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation) gestellt wurde.	
	Starker Konsens	
5.19	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Endometriumkarzinom mit niedrigem Risiko (low risk entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation) und Wunsch nach Erhalt der Fertilität können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn durch Laparoskopie mit vaginalen Ultraschall oder mit MRT ein Adnexbefall bzw. eine myometrane Infiltration so weit wie möglich ausgeschlossen wurde.	
	Starker Konsens	
5.20	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Endometriumkarzinom mit niedrigem Risiko (low risk entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation) und Wunsch nach Fertilitätserhalt können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn eine suffiziente medikamentöse Behandlung mit einem Levonorgestrel-IUP (52 mg) oder Medroxyprogesteronacetat 200-250 mg/d/p.o.) oder Megestrolacetat (160-200 mg/d/p.o.) erfolgt.	
	Starker Konsens	
5.21	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Wenn nach zumindest sechsmonatiger konservativer Behandlung eine komplette Remission des Endometriumkarzinoms zu verzeichnen ist, sollte ggf. in Kooperation mit einem/r Reproduktionsmediziner/in die geplante Schwangerschaft angestrebt werden.	
	Starker Konsens	

5.22	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit niedrigem Risiko (low risk entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation) ohne aktuellen Kinderwunsch sollte eine Erhaltungstherapie (Levonorgestrel-IUP, orale Kontrazeptiva, zyklische Gestagene) erfolgen und alle 6 Monate eine Endometriumbiopsie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	
5.23	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Wenn nach sechs-bis neunmonatiger konservativer Behandlung kein Ansprechen des Karzinoms zu verzeichnen ist, sollte die Hysterektomie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	
5.24	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Fertilitätserhalt im Fall eines Endometriumkarzinoms mit niedrigem Risiko (laut ESGO/ESTRO/ESP-Risikoklassifikation) kann eine L1CAM-Bestimmung am Tumorgewebe zur weiteren Differenzierung der Prognose durchgeführt werden.	
	Konsens	

5.25	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	<p>Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen eines Endometriumkarzinoms mit niedrigem Risiko (low risk entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation) Uterus und Adnexe belassen werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Information, dass die fast immer zur Heilung führende Standardbehandlung die totale Hysterektomie ist, • Einverständnis mit engmaschiger Nachsorge, • Aufklärung über Notwendigkeit der Hysterektomie nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches, • zur Diagnosesicherung Hysteroskopie mit gezielter Biopsie oder Abrasio, • Laparoskopie mit vaginalem Ultraschall oder MRT zum Ausschluss eines Adnexbefalls/einer myometranen Infiltration, • Diagnose durch eine/n in der gynäkologischen Pathologie erfahrenen Pathologen/in gestellt oder bestätigt, • Behandlung mit LNG-IUD (52 mg) oder MPA oder MGA, • nach 6 Monaten erneute Hysteroskopie mit Abrasio sowie Bildgebung. Wenn kein Ansprechen, Hysterektomie, • bei kompletter Remission Anstreben der Schwangerschaft (Reproduktionsmediziner (m/w/d)), • falls aktuell kein Kinderwunsch besteht: Erhaltungstherapie und alle 6 Monate Endometriumbiopsie, • nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches: totale Hysterektomie und beidseitige Adnexextirpation empfehlen. 	

Konsens

Hintergrund

EC sind Malignome, die unbehandelt meistens zum Tod führen. Die Mehrzahl der EC in frühen Stadien mit guter Differenzierung werden hingegen in nahezu 100 % durch eine Hysterektomie geheilt. Ein Verzicht auf diese kurative Operation bedarf einer strengen Indikationsstellung. Es sollte ein konkreter Kinderwunsch und nicht nur ein abstrakter Wunsch nach Erhalt der Fertilität vorliegen. Der Patientin soll erläutert werden, dass sie auf eine kurative Behandlung eines Malignoms zumindest vorübergehend verzichtet, mit möglicherweise fatalen Folgen (Progression der Erkrankung, Metastasierung), selbst wenn eine Schwangerschaft ausgetragen wird [425].

Ruiz et al. analysierten die Daten von 23.231 Patientinnen mit EC Stadium I, die < 50 Jahre alt waren. 873 von ihnen wurden konservativ behandelt. In der multivariaten Analyse hatten Patientinnen im Stadium IA ein 5 Jahresüberleben von 97,5 % (Hysterektomie) bzw. 97,5% (konservative Therapie mit Gestagenen). Bei den Patientinnen im Stadium I B betragen die Überlebensraten 97,5% (Hysterektomie) bzw. 75% (Gestagene) [442].

Gonthier et al. identifizierten aus der SEER-Datenbank 1106 Frauen mit auf das Endometrium beschränkten EC G2 oder G3, die jünger als 45 Jahre alt waren. Bei 49

Patientinnen wurde eine uteruserhaltende Therapie durchgeführt. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 94,8% (Hysterektomie) bzw. 78,2% (Uteruserhalt) (HR=6,6; 95% KI=3,3-13,4). Das krankheitsspezifische Überleben betrug 99,3 % (Hysterektomie) bzw. 86,2% (Uteruserhalt) (HR=15,8%; 95% KI=5,5-45,2) [443].

Greenwald et al. bestimmten das 15-Jahresüberleben von 6.339 Frauen mit EC Stadium I G1/G2 aus der SEER-Datenbank (1993-2012). Nach propensity score matching betrug die krebsspezifische Mortalität 9,2% (95% KI=3,4%-24%) bei den konservativ behandelten Frauen gegenüber 2,1 % (95% KI=1,5-2,8%) bei Patientinnen nach Hysterektomie. Durch Verwendung anderer Definitionen wurde dann jedoch kein signifikanter Unterschied in der Sterblichkeit gefunden [444].

Gunderson et al. [424] 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. [425] berichteten von einer Remissionsrate von 76 %, einer Rezidivrate von 40 % und einer Lebendgeburtenrate von 28 %. 3,6 % der Frauen entwickelten ein Ovarialkarzinom, 2 % hatten einen Progress zu höheren Stadien, 2 von 408 konservativ behandelten EC-Patientinnen verstarben an ihrer Erkrankung.

Eine australische Analyse der Literatur fand eine komplette Remission unter oraler Gestagenterapie bei 72 % der EC-Patientinnen und eine Rezidivrate von 20 %. 3 % der Frauen hatten unter Gestagenterapie einen Progress des EC [426].

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 Schwangerschaftsr率e betrug 32 %, bei 15% der Patientinnen mit EC trat eine Progression auf [427]. Die französische Analyse zeigt, dass nach neunmonatiger konservativer Behandlung nicht mehr mit weiteren Remissionen zu rechnen ist. Die Rezidivwahrscheinlichkeit nach initial erfolgreicher konservativer Behandlung nimmt hingegen mit Fortdauer der Therapie kontinuierlich zu [427].

Eine weitere Metaanalyse dieser Gruppe fand, dass die Remissionsrate bei konservativer Therapie höher war, wenn die Probengewinnung zur Diagnosestellung durch operative Hysteroskopie durchgeführt worden war (OR für Remission 0,2,31; 95% KI=1,10-4,84) [445].

Zur Abhängigkeit der Erfolgsrate einer konservativen Therapie des frühen EC bei Kinderwunsch von der p53 und L1CAM -Expression liegen keine Daten vor. Es ist aber ratsam, bei Frauen mit frühem EC, das eine p53-Mutation oder eine L1CAM -Überexpression aufweist, angesichts der ungünstigen Prognose von einem fertilitätserhaltenden Vorgehen abzuraten. Die immunhistochemische Bestimmung von L1CAM kann zusätzlich durchgeführt werden, wenn eine fertilitätserhaltende Therapie geplant ist.

In einer aktuellen Metaanalyse hatten die Expression des Estrogen- und /oder Progesteronrezeptors keine prädiktive Aussagekraft bezüglich des Ansprechens von Endometriumhyperplasien mit Atypien oder frühen EC auf eine konservative Therapie mit oralen Gestagenen. Bei der Therapie mit einem Levonorgestrel-IUP hatten ER- und oder PR-Expression jedoch eine signifikante prädiktive Aussagekraft. Die Genauigkeit war aber zu gering, um einen klinischen Einsatz zu empfehlen [446]. Auch die schon

genannte Metaanalyse von Guillon et al. fand keinen signifikanten prädiktiven Wert für die Expression der beiden Steroidrezeptoren [445].

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 auch in der Therapie des fortgeschrittenen EC wirksam sind (Medroxyprogesteronacetat 200–250 mg/d oral; Megestrolacetat 160–200 mg/d oral) [447], [448].

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

6 Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

6.1 Grundlagen der operativen Therapie

Die Grundlage der operativen Therapie des EC ist die totale Hysterektomie und beidseitige Adnexextirpation. In Ausnahmefällen kann auf die operative Entfernung der Ovarien verzichtet werden.

6.1.1 Parametrienresektion

6.1	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Beim Endometriumkarzinom cT2 bzw. pT2 (mit histologischem Nachweis eines Befalls des Zervixstromas) ohne klinischen Verdacht auf eine Parametrieninfiltration soll keine radikale Hysterektomie durchgeführt werden.	
Evidenzlevel	[449], [450], [451], [264]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Traditionell wurde beim EC des Stadiums pT2 (Befall des Zervixstromas) die radikale Hysterektomie mit (Resektion der Parametrien) empfohlen [450]. Diese Empfehlung basierte auf kleinen Fallserien, wie z. B. Tamussino et al. [451], die bei 2 von 16 Patientinnen mit Zervixbefall ein kontinuierliches Vorwachsen des Karzinoms vom Zervixstroma in die Parametrien fanden. Die japanische GOTIC-Studiengruppe [264] analysierte retrospektiv die Daten von 300 EC-Patientinnen mit Verdacht auf Zervixbefall. 74 Frauen erhielten eine radikale, 112 eine modifiziert radikale und 114 eine einfache Hysterektomie. Der Typ der Hysterektomie hatte keinen Einfluss auf die Rate an Lokalrezidiven, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben, selbst wenn ein Zervixbefall am Hysterektomiepräparat nachgewiesen wurde. Bei den Gruppen mit radikaler bzw. modifiziert radikaler Hysterektomie fanden sich allerdings signifikant häufiger intraoperative Komplikationen und postoperative Miktionssstörungen.

Eine Metaanalyse von 10 retrospektiven Kohortenstudien mit 2.866 EC-Patientinnen zeigte ebenfalls keinen signifikanten Vorteil der radikalen Hysterektomie für das Gesamtüberleben (HR 0,92; 95 % CI 0,72-1,16; P = 0,484) oder das progressionsfreie Überleben (HR 0,75; 95 % CI 0,39-1,42; P = 0,378). Auch nach Berücksichtigung einer adjuvanten Strahlentherapie ergab sich kein Vorteil einer radikalen Hysterektomie [449]. Bei Befall der Parametrien liegt ein Stadium pT3b vor, das unter dem Aspekt der unimodalen Therapie mit einer primären Radiochemotherapie behandelt werden sollte, falls der Parametrienbefall präoperative bekannt ist bzw. intraoperative festgestellt wird.

6.2 Systematische Lymphadenektomie und Sentinel-Lymphadenektomie

6.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom sollen Lymphknoten, die bei der laparoskopischen oder offenen Inspektion der Bauchhöhle vergrößert erscheinen und/oder palpatorisch auffällig sind („bulky nodes“), entfernt werden.	
	Starker Konsens	

6.3	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Wenn bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom ein operatives LK-Staging durchgeführt wird, soll dies nicht als Sampling durchgeführt werden, sondern als Sentinel-Lymphadenektomie oder als Sentinel-gestützte systematische LNE oder als systematische LNE.	
	Starker Konsens	

6.4	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Beim low risk Endometriumkarzinom (entsprechend ESGO/ESTRO-Klassifikation), kann eine Sentinel-Lymphadenektomie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

6.5	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Beim intermediate risk-Endometriumkarzinom (entsprechend ESGO/ESTRO-Klassifikation) soll eine Sentinel-Lymphadenektomie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

6.6	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Beim high-intermediate risk-Endometriumkarzinom (entsprechend ESGO/ESTRO-Klassifikation) soll eine Sentinel-Lymphadenektomie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

6.7	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Beim high risk-Endometriumkarzinom (entsprechend ESGO/ESTRO-Klassifikation) soll eine Sentinel-Lymphadenektomie oder, falls der Sentinel nicht dargestellt werden kann, eine Sentinel-gestützte systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt werden.	
	Konsens	

6.8	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 4	Liegen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom bulky nodes vor, so ist die Sentinel-Lymphadenektomie nicht mehr aussagekräftig	
	[452] , [453] , [454]	
	Starker Konsens	

6.9	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Wenn eine paraaortale systematische Lymphadenektomie indiziert ist, soll diese bis infrarenal paraaortal durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 3	[455] , [456] , [457] , [458] , [459]	
	Starker Konsens	

6.10	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Karzinosarkomen des Uterus soll eine Sentinel-Lymphadenektomie oder eine Sentinel-gestützte systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie LNE durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

6.11	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Die Kombination aus systematischer LNE und Sentinel-Lymphadenektomie (das heißt sentinelgestützte LNE) kann die Detektion von positiven Lymphknoten verbessern.	
	Konsens	

6.12	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Wird die Sentinel-Lymphadenektomie durchgeführt, sollte diese nach dem folgenden Algorithmus durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Laparoskopie und Darstellen des Sitzus (ggf. Adhäsiolysse) • Intrazervikale Injektion von ICG • Ggf. Nachinjektion von ICG • Wenn trotz Nachinjektion von ICG nur einseitige Darstellung eines Sentinels möglich ist, sollte eine systematische pelvine LNE auf der ICG-negativen Seite erfolgen (außer bei pT1a/G1-2) • Aufarbeitung des Sentinel LK mittels Ultrastaging (Details s. Hintergrundtext) 	
	Starker Konsens	

6.13	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Nach Sentinel-Lymphadenektomie mit Nachweis von metastatischem Tumorbefall (Makro- oder Mikrometastasen) soll keine pelvine Komplettierungslymphadenektomie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

6.14	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Derzeit kann aufgrund der Datenlage keine Empfehlung für oder gegen einer paraaortalen Komplettierungslymphadenektomie bei metastatischem Tumorbefall im/in den Sentinel-Lymphknoten gegeben werden.	
	Mehrheitliche Zustimmung	

Hintergrund

Von großer Bedeutung sowohl für die operative Therapie als auch für die adjuvante Therapie ist die Risikoklassifikation der European Society of Gynaecological Oncology

(ESGO), der European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) und der European Society of Pathology (ESP), die 2021 publiziert wurde. Diese Klassifikation unterscheidet 5 Risikoklassen: EC mit niedrigem Risiko („low risk“), EC mit intermediärem Risiko („intermediate risk“), EC mit hoch-intermediärem Risiko („high-intermediate risk“) und EC mit hohem Risiko („high risk“) [193] (siehe Tabelle unten). Die ESGO/ESTRO/ESP-Risikoklassifikation integriert molekulare und klassische Prognosemarker und hat sich seit ihrer Publikation international durchgesetzt. Die ESGO/ESTRO/ESP-Risikoklassifikation wird im Sinne eines molekular-basierten individualisierten Ansatzes zur Risikoabschätzung und Therapieplanung verwendet.

Risk group	Molecular classification known*†
Low	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage I-II POLEmut endometrial carcinoma, no residual disease ▶ Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVSI negative or focal
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVSI negative or focal ▶ Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + high-grade‡ + LVSI negative or focal ▶ Stage IA p53abn and/or non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion
High-intermediate	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage I MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion ▶ Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma high-grade‡ regardless of LVSI status ▶ Stage II MMRd/NSMP endometrioid carcinoma
High	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage III-IVA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma with no residual disease ▶ Stage I-IVA p53abn endometrial carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease ▶ Stage I-IVA NSMP/MMRd serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease
Advanced metastatic	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage III-IVA with residual disease of any molecular type ▶ Stage IVB of any molecular type

Abbildung 9: ESGO/ESTRO/ESP-Risikoklassifikation des Endometriumkarzinoms

In der aktuellen S3-Leitlinie Endometriumkarzinom wird angesichts des internationalen Konsensus hinsichtlich der Verwendung der ESGO/ESTRO/ESP-Risikoklassifikation des EC und der Vereinfachung der Therapiealgorithmen in der täglichen Praxis die adjuvante Strahlen- und Chemotherapie anhand der ESGO/ESTRO/ESP-Risikoklassifikation ausgerichtet.

Die Therapieempfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie Endometriumkarzinom berücksichtigen neben den molekularen und klassischen Risikofaktoren, die in der ESGO/ESTRO/ESP-Risikoklassifikation des EC integriert wurden, auch die relevanten einschlägigen Therapiestudien, insbesondere die Studien PORTEC-III, GOG-258 und GOG-249.

Risikoklassen

1. Low-Risk/Niedriges Risiko

Diese Kategorie umfasst alle EC im FIGO-Stadium I und II mit nachgewiesener POLE-ε-Mutation, die somit eine sehr günstige Prognose aufweisen, sowie endometrioider Adenokarzinome G1/2 der molekularen Klassen MMRd und NSMP im FIGO-Stadium IA, wenn keine oder lediglich eine fokale LVSI vorliegt. EC dieser Low-Risk-Gruppe weisen eine sehr günstige Prognose auf [193].. Eine adjuvante Therapie ist daher bei diesen Patientinnen nicht gerechtfertigt. Entsprechend den ESGO/ESTRO/ESP-Empfehlungen empfiehlt auch die aktuelle S3-Leitlinie Endometriumkarzinom in diesen Fällen keine adjuvante Therapie.

2. Intermediate Risk/Intermediäres Risiko

Diese Kategorie umfasst alle endometrioiden EC der molekularen Klassen MMRd und NSMP im FIGO-Stadium 1A G3, wenn keine oder lediglich eine fokale LVSI vorliegt sowie 1B G1/2, wenn keine oder lediglich eine fokale LVSI vorliegt. Hinzu kommen alle nicht-endometrioiden EC der molekularen Klasse p53mt des FIGO-Stadiums 1A ohne myometrane Invasion, z.B. mit Nachweis in einem Endometriumpolyen. Patientinnen mit Intermediate Risk-EC weisen eine etwas ungünstigere Prognose auf als Patientinnen mit Low-Risk-EC [193].. Daher ist eine vaginale Brachytherapie empfehlenswert. Da alle Patientinnen dieser Risikoklasse definitionsgemäß pelvin/Sentinel-nodal negativ sind, soll keine Beckenbestrahlung oder extrapelvine Bestrahlung erfolgen. Im Falle einer NX-Situation soll ebenfalls entsprechend den Daten der PORTEC-II-Studie eine vaginale Brachytherapie erfolgen.

3. High Intermediate Risk/Hoch-Intermediäres Risiko

Diese Kategorie umfasst alle endometrioiden EC der molekularen Klassen MMRd und NSMP im FIGO-Stadium 1 A/B, wenn eine substanzelle LVSI vorliegt bzw. alle 1B G3-Fälle sowie alle endometrioiden Fälle des FIGO-Stadiums II. Da diese Patientinnen bereits eine deutliche ungünstigere Prognose aufweisen [193].., wird eine externe Beckenbestrahlung empfohlen. Da in diesen Fällen definitionsgemäß nach leitlinienkonformem Staging eine N0-Situation vorliegt, soll keine über das Becken hinausgehende Bestrahlung erfolgen. Im Falle einer NX-Situation soll in Ermangelung kontrollierter Studiendaten ebenfalls eine externe Beckenbestrahlung erfolgen.

4. High Risk/Hohes Risiko

Diese Kategorie umfasst alle endometrioiden EC der molekularen Klassen MMRd und NSMP der FIGO-Stadien III/IV bzw. mit seröser, undifferenzierter Histologie oder Karzinosarkome sowie alle EC der molekularen Klasse p53mt (mit Ausnahme der IA-Fälle ohne myometrane Invasion). EC dieser Risikoklasse weisen eine ungünstige Prognose auf [193].. Es wird daher entweder entsprechend dem Standardarm der GOG-258-Studie eine adjuvante Chemotherapie mit 6 Zyklen Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 mg/m²) empfohlen oder eine kombinierte Radio-Chemotherapie entsprechend dem PORTEC-III-Schema. Falls eine Patientin mit einer adjuvanten behandelt wird, kann eine zusätzliche Brachytherapie zur Senkung der Rate an vaginalen Rezidiven als individualisiertes Therapiekonzept diskutiert werden.

Die Stadieneinteilung des EC basiert auf dem Ergebnis der Stagingoperation (FIGO 2020), [Kapitel 4.5.9](#). Die Entfernung von Lymphknoten aus dem Lymphabflussgebiet des Tumors dient der Detektion vom tumorbefallenen Lymphknoten zwecks a) Bestimmung der Prognose, b) Identifikation von Patientinnen in einem fortgeschrittenen Stadium, die eine adjuvante systemische Therapie benötigen und c) eventuell therapeutischen Zwecken durch die Entfernung makroskopischer bzw. okkuler Metastasen.

Über alle Stadien besteht eine ca. 15%-ige Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung, bei der Erstdiagnose eines EC [460]. Diese Häufigkeit variiert je nach Ausmaß von myometraner Infiltration Grading, Lymphgefäßinvasion, histologischem Typ und molekularer Klassifikation zwischen 30 % [461]. Die Lymphknotenmetastasierung ist ein prognostischer Faktor, wobei eine zunehmende absolute Zahl an LK-Metastasen, das Verhältnis von positiven LK zur Gesamtzahl entfernter LK und die Lokalisation der LK-Metastasen mit der Prognose korrelieren [462], [463]. Ca. 22 % der Patientinnen im präoperativ vermuteten Stadium I haben nach operativem Staging aufgrund von Lymphknotenmetastasen ein höheres Tumorstadium [464].

Basierend auf den vorliegenden Daten hat die pelvine Lymphadenektomie keinen nachweisbaren therapeutischen Wert. Eine Cochrane-Metaanalyse fasste die Ergebnisse der beiden einzigen prospektiv randomisierten Studien zur Durchführung einer Lymphadenektomie beim frühen EC zusammen. Der ASTEC-Trial untersuchte die Überlebensrate von Standardchirurgie (HE plus bilaterale Salpingo-Oophorektomie [BSO]) versus Standardchirurgie plus Lymphadenektomie bei Patientinnen mit in der präoperativen Diagnostik auf das Korpus beschränktem EC. Insgesamt wurden 1.408 Patientinnen in einem Standardchirurgiearm (n = 704) und einem Lymphadenektomiearm (n = 704) randomisiert.

Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate (OS) betrug im Standardarm 81 % (95 % CI 77 %-85 %) und im 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.

Die zweite randomisierte Studie von Benedetti Panici et al. [465] untersuchte 514 Patientinnen mit einem endometrioiden oder adenosquamösen EC im präoperativen FIGO (1988)-Stadium I. Sie wurden in einen Lymphadenektomiearm (n = 264) und einen Kontrollarm ohne Lymphadenektomie (n = 250) randomisiert. Standardtherapie in beiden Armen war die Hysterektomie mit BSO.

Das 5-Jahres-OS war in der Lymphadenektomiegruppe niedriger als in der Gruppe ohne Lymphadenektomie (85,9 % versus 90,0 %), der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht statistisch signifikant (relatives 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 % ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (RR 1,20; 95 % CI 0,75-1,91; p = 0,41).

Eine molekulare Klassifizierung mit Identifizierung von Hochrisikopatientinnen, z.B. p53mut/abn, bzw. von Patientinnen mit sehr günstiger Prognose, z.B. POLE-ultramutiert, wurde in den beiden zitierten Studien nicht durchgeführt. Insofern ist die externe Validität der Studienergebnisse angesichts der heute verfügbaren Diagnose- und Therapiemöglichkeiten als eingeschränkt zu betrachten.

In einer Arbeit aus der Mayo-Klinik zeigte die Arbeitsgruppe um Podratz [466], die eine qualifizierte pelvine und paraaortale systematische LNE durchführte, dass bei Patientinnen mit Stadium pT1c oder G3 oder mit Durchmesser des Tumors > 2 cm 63 von 281 (22 %) Patientinnen Lymphknotenmetastasen aufwiesen. 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. Autoren, die bis zum Nierenstiel lymphadenektomieren, haben ähnliche Zahlen wie die Gruppe um Podratz [466], da die Mehrzahl der paraaortalen Lymphknotenmetastasen in der Gegend des Nierenstiels liegen. Unter dieser Prämisse wurde in den beiden oben randomisierten Studien wahrscheinlich nur ein Drittel der tatsächlich nodal-positiven Patientinnen komplett lymphadenektomiert. In der italienischen Studie wurden im Mittel 30 pelvine Lymphknoten entfernt [465]. Im ASTEC-Trial wurden in 60 % der Operationen weniger als 15, in 35 % der Fälle weniger als zehn Lymphknoten entfernt. In beiden Studien fanden sich zudem zahlreiche Patientinnen mit Low-risk-Tumoren (49 % im Nicht-LNE-Arm der ASTEC-Studie).

Eine weitere Metaanalyse, die neben den oben diskutierten zwei RCTs 7 weitere Beobachtungsstudien einschloss, zeigte, dass die Durchführung einer systematischen Lymphadenektomie (unsystematische Lymphadenektomie definiert als die Entfernung von ≤ 10-11 Lymphknoten, systematische Lymphadenektomie ≥ 10-11 LK) das OS bei Patientinnen mit Intermediate- und High-risk- EC verbesserte [467]. Kritisch anzumerken ist, dass die Metaanalyse ganz erheblich von den nicht prospektiv erhobenen SEER-Daten [407], die je nach Unterauswertung in dieser Arbeit zwischen 62 % und 72 % der Patientinnen beisteuern, beeinflusst wird.

Zusammenfassend erscheint es sinnvoll einerseits die Vorgangsweise hinsichtlich der Lymphadenektomie an der Wahrscheinlichkeit von metastatisch befallenen Lymphknoten zu orientieren und andererseits die Morbidität des operativen Stagings durch großzügigen Einsatz der Senitnel-Node-Biopsie so gering wie möglich zu halten. Aus diesem Grund soll in der vorliegenden Leitlinie die ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation als aktueller, international anerkannter Standard der Risikoeinschätzung von Patientinnen mit EC zur Entscheidungsfindung für Indikation, Art und Ausmaß der Lymphadenektomie herangezogen werden. Das operative Staging wird im Rahmen der vorliegenden Leitlinie als Instrument einer möglichst präzisen Stadieneinfassung angesehen. Ein Studiennachweis der therapeutischen

Effizienz des operativen Stagings, insbesondere der Lymphadenektomie, liegt derzeit aus Sicht der Leitlinienautoren/ Innen nicht vor.

In praktischer Hinsicht ist zu beachten, dass vor der Hysterektomie in vielen Fällen nicht alle Informationen zur Bestimmung der ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation vorliegen. Z. B. liegt die Information hinsichtlich der Lymphgefäßinvasion in der Regel erst nach der Hysterektomie vor. Da allerdings die meisten Informationen (Grading, histologischer Subtyp, molekulare Klassifikation mit p53 und MMR sowie klinisches Stadium) bereits vor der Hysterektomie vorliegen, ist es sinnvoll, die ESGO/ESTRO-Klassifikation zur bestmöglichen Risikoeinschätzung und Individualisierung der operativen Vorgangsweise zugrunde zu legen.

6.2.1 Lymphadenektomie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom

Hintergrund

Es gibt keine kontrollierten Studien, die sich explizit mit der Rolle der Lymphadenektomie beim fortgeschrittenen EC beschäftigen. Viele retrospektive Studien adressierten jedoch die Vorteile einer „optimalen“ zytoreduktiven Chirurgie bei Patientinnen mit EC im Stadium III und IVA [453], [454].

Diese Studien konnten einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des PFS und OS zeigen, wenn eine optimale Zytoreduktion erreicht wurde.

Für die Empfehlung einer sentinelgestützten systematischen Lymphadenektomie bei Patientinnen mit High-Risk-EC entsprechend ESGO/ESTRO-Klassifikation existiert in der aufgefundenen Literatur keine direkte Evidenz. Die Empfehlung beruht auf der als ungünstig eingeschätzten Prognose und der Annahme einer höheren Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen durch dieses Verfahren und einer damit einhergehenden höheren Wahrscheinlichkeit eines Vorteils durch eine adjuvante Therapie.

6.2.2 Lymphadenektomie bei high-risk Endometriumkarzinom entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation

Hintergrund

Vormals als Typ-II-Karzinome bezeichnete EC sind schlechter differenziert und haben eine schlechtere Prognose als Typ-I-Karzinome. Im Verhältnis zum Anteil an allen EC (10–20 % der Fälle) haben sie einen überproportional hohen Anteil an EC-bedingten Todesfällen (40 %) [468].

Da Typ-II-EC in der aktuellen ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation als high-risk-EC klassifiziert werden, gelten für Typ-II-EC die Empfehlungen für diese Risikogruppe, d.h. die Durchführung einer Sentinel-Biopsie oder einer Sentinel-gestützten systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie (siehe oben).

Keine in der Literatursuche aufgefondene Studie berichtet separat über den Effekt einer systematischen LNE versus keine Lymphadenektomie bei Patientinnen mit Typ-II-EC, da diese meist in der Gruppe der sog. „High-risk“-Karzinome mit fortgeschrittenen oder metastasierten EC aufgehen. Allein in der SEPAL-Studie wurden die Typ-II-EC (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 EC mit hohem Risiko verglichen mit alleiniger pelviner LNE eine Verringerung des Sterberisikos. [455]. Zudem wiesen Patientinnen mit Typ-II-EC und nachgewiesener pelviner Metastasierung (FIGO IIIC1) im Ultrastaging der paraaortalen LK häufiger okkulte Metastasen als Patientinnen mit Typ-I-EC auf [455].

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

6.2.3 Systematische Lymphadenektomie

Hintergrund

Der Effekt der Durchführung einer paraaortalen Lymphadenektomie auf das Überleben beim EC wurde in einer retrospektiven Kohortenanalyse, der SEPAL-Studie, untersucht [455].

Untersucht wurden retrospektiv 671 Patientinnen mit EC, die an zwei Tertiärzentren mit einer kompletten systematischen pelvinen ($n = 325$ Patientinnen) oder kombinierten pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie behandelt wurden ($n = 346$) (Januar 1986 bis Juni 2004). Patientinnen mit intermediärem oder hohem Rezidivrisiko wurde eine adjuvante Radio- oder Chemotherapie angeboten. Primäres Outcome war das OS. Dabei war das OS in der pelvinen und paraaortalen signifikant besser 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; $p = 0,0049$) als auch die adjuvante Chemotherapie unabhängig voneinander jeweils zu einem längeren Überleben beitrugen (0,59, 0,37–1,00; $p = 0,0465$).

Es muss kritisch angemerkt werden, dass der Unterschied zwischen nur pelviner versus pelviner + paraaortaler LNE hinsichtlich der HRs in der SEPAL-Studie wesentlich größer ausfällt als in den Studien, die LNE versus keine LNE untersuchten, sodass die Gefahr einer erheblichen Verzerrung durch die besonderen Charakteristika des untersuchten Studienkollektivs besteht [455].

Odagiri et al. [456] 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. Ca. 60 % der Frauen mit Lymphknotenmetastasen waren daher paraaortale Lymphknoten befallen. 11 % der positiven Lymphknoten wurden oberhalb der Arteria mesenterica inferior gefunden [456].

Alay et al. [457] 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 [457].

Die genannten und weitere retrospektive Analysen [456] zeigen, dass bei EC mit Lymphknotenmetastasen in mindestens 50 % auch die paraaortalen Lymphknoten befallen sind. Entsprechend dem Lymphabfluss des Corpus uteri, der nicht unwe sentlich entlang der Ovaria-Gefäße erfolgt, sind bei Lymphknotenbefall in relevanter Häufigkeit die Lymphknoten zwischen Arteria mesenterica inferior und dem Nierenstiel betroffen.

Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse von acht Studien und 2.793 Patientinnen zeigte, dass die paraaortale plus pelvine LNE im Vergleich zur alleinigen pelvinen LNE bei Patientinnen mit intermediate und high risk EC zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führte ($HR = 0,52$, 95 % CI = 0,39–0,69, $P < 0,001$) [458]. Bei Patientinnen mit low risk EC führte die zusätzliche paraaortale LNE bis zum Nierenstiel zu keiner signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens. Allerdings fordern die Autoren der Metaanalyse angesichts der inhärenten Limitationen retrospektiver Studien eine Validierung der Ergebnisse durch ausreichend große RCTs [458].

Eine weitere Analyse von 3.650 Frauen mit Lymphknoten-positiven EC aus der SEER-Datenbank zeigte, dass im Vergleich zu den Patientinnen mit alleiniger pelviner LNE, diejenigen mit zusätzlicher paraaortaler LNE eine niedrigere Gesamt- ($HR = 0,74$; 95 % CI = 0,63–0,88) und EC-spezifische Mortalität hatten ($HR = 0,79$; 95 % CI = 0,66–0,95) [459].

Eine weitere Metaanalyse von 13 retrospektiven Studien mit 7349 EC-Patientinnen ergab, dass die kombinierte pelvine und paraaortale LNE im Vergleich zur alleinigen pelvinen LNE das Risiko für Tod ($HR = 0,54$, 95 % CI 0,35–0,83) und Rezidiv ($HR = 0,51$, 95 % CI 0,28–0,93) signifikant reduzierte [469].

6.2.4 Lymphadenektomie bei high-risk Endometriumkarzinom entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation bzw. bei Karzinosarkomen des Uterus

Hintergrund

Die operative Therapie des uterinen Karzinosarkoms entspricht traditionell der übrigen EC und sollte die Hysterektomie und beidseitige Adnexextirpation beinhalten [470].

Da Karzinosarkome des Uterus in der aktuellen ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation als high-risk-EC klassifiziert werden, gelten für Karzinosarkome des Uterus die Empfehlungen für diese Risikogruppe, d.h. die Durchführung einer Sentinel-Biopsie oder einer Sentinel-gestützten systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie (siehe oben).

Nemani et al. 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 lymphadenektierten Patientinnen hatten positive Lymphknoten. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben war bei den Patientinnen mit LNE signifikant besser als bei den nicht lymphadenektierten (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.

Die Studie ist, wie viele retrospektive Analysen der SEER-Datenbank (s. o.), mit einem erheblichen Risiko für Verzerrung belastet. Nicht plausibel ist z. B. der Befund, dass die Zahl der entfernten Lymphknoten (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 als pN1 einzustufen waren). Da aber beim uterinen Karzinosarkom in mehr als 10 % der Fälle Lymphknotenmetastasen gefunden werden, erscheint eine systematische Lymphadenektomie eine sinnvolle Maßnahme.

Eine retrospektive Analyse von 1.140 Frauen mit uterinen Karzinosarkomen aus niederländischen Datenbanken zeigte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, wenn mehr als zehn Lymphknoten entfernt worden waren ($HR = 0,67$; 95 % CI = 0,50–0,89; $P = 0,006$ in der multivariaten Analyse). Eine zusätzliche adjuvante Strahlen- und/oder Chemotherapie erbrachte bei nodal-positiven Patientinnen oder solchen ohne LNE eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, nicht jedoch bei nodal-negativen Patientinnen [471].

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

6.2.5 Technik und prognostische Wertigkeit der Sentinel-Lymphadenektomie

Hintergrund

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

Verschiedene Markierungsverfahren und Injektionstechniken zur intraoperativen Identifikation der Sentinel-Lymphknoten wurden bisher beim EC überwiegend in unizentrischen Studien evaluiert, s. dazu etwa [472], [473] bzw. die wichtigste multizentrische Studie hierzu, die Sentiendo-Studie [474], [475], [476], [477]. Die bei intrauteriner oder zervikaler Injektion erzielten Detektionsraten variierten zwischen 35 und 100 %. Eine Metaanalyse, die 1.385 Patientinnen einschließt, zeigt eine Sensitivität der Methode von 81 % sowie eine falsch-negativ-Rate von 19 % [478].

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 % reduziert werden.

Der FIRES-Trial ist eine multizentrische prospektive Kohortenstudie zum Einsatz des SNB-Verfahrens beim frühen EC [381]. An den 10 teilnehmenden US-Kliniken wurden 385 Patienten im klinischen Stadium I durch eine zervikale Injektion mit Indocyanin-Grün markiert. In der anschließenden Operation wurden die anreichernden SLN-LK detektiert, entfernt und eine pelvine +/- paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt. Ein SLN-Mapping mit kompletter pelviner Lymphonodektomie wurde bei 340 und eine zusätzliche paraaortale Lymphonodektomie bei 196 (58 %) Patientinnen durchgeführt. Bei 293 (86 %) der Patientinnen wurde zumindest ein SLN-LK dargestellt. 41 (12 %) Patientinnen hatten befallene LK, von denen 36 zumindest einen markierten SLN LK aufwiesen. Metastasen in SLN-LK wurden bei 35 (97 %) der 36 befallenen Patientinnen detektiert resultierend in einer Sensitivität von 97,2 % (95 % CI 85,0-100), und einem negativen prädiktiven Wert von 99,6 % (97 - 9-100) für die Detektion einer LK-Metastasierung. Die Autoren schlussfolgern, dass aufgrund der diagnostischen Genauigkeit bei der Detektion befallener LK die SNB eine sichere Alternative zur systematischen LND beim EC darstellt.

Etwa 4,1 bis 5,6 % aller unselektierten Patientinnen mit low-risk EC haben Lymphknotenmetastasen [461].

In der retrospektiven Analyse von Mueller und Abu-Rustum et al. [479] wurden 959 Patientinnen mit klinischem Stadium I eines endometrioiden EC ausgewertet.

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

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

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

Die Sentinellymphadenektomie ist mit einer niedrigen Morbidität und Mortalität verbunden, ermöglicht jedoch auch in der Gruppe der EC mit niedrigem Risiko ein besseres Staging [381]; [480].

In einer retrospektiven Studie wurde ein möglicher Benefit der SNB bei frühen EC gezeigt. 279 Patienten mit einem EC mit geringem Risiko für ein Rezidiv (FIGO-Stadium 1, endometrioide Histologie, Grad 1 und 2) wurden in drei Gruppen eingeteilt: 103 (36,9 %) hatten keine Lymphadenektomie, 118 (42,3 %) eine SLN-Entfernung und bei 58 (20,8 %) Patientinnen wurde eine pelvine- und/oder paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt. Nach einem mittleren Follow-up von 33 Monate zeigte die SNB-Gruppe, im Vergleich zur Gruppe, in der keine Lymphadenektomie durchgeführt wurde, einen Trend zu einem besseren rezidivfreien- und Gesamt-Überleben. Beim Vergleich der perioperativen Morbiditäten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe ohne Lymphadenektomie und jener mit SLN-Entfernung festgestellt werden [480].

Beim EC mit geringem Rezidivrisiko ermöglicht es die SLN-Entfernung somit den niedrigen Prozentsatz der Patientinnen zu identifizieren, welche möglicherweise von einer adjuvanten Therapie profitieren könnten, ohne die Morbidität zu erhöhen.

Eine aktuelle Analyse der SEER-Datenbank zeigte bei 11.603 Patientinnen mit EC im Stadium IA G1 – G3, dass weder die systematische LNE noch die SNB das Überleben verbesserte [481].

Eine weitere Analyse der SEER-Datenbank verglich 6019 EC-Patientinnen mit SNB und 6019 EC-Patientinnen mit systematischer pelviner Lymphadenektomie [482]. In der Analyse des 1-Jahres-Gesamtüberlebens zeigte sich ein gleichwertiges Ergebnis (98.7% vs. 98%). Statistisch zeigte sich sogar aufgrund der hohen Fallzahl ein statistisch signifikanter Vorteil für die SNB (HR 1.61; 95% KI 1.17-2.21; p=0.004). Dieser geringe Vorteil zugunsten der SNB war sowohl bei Adenokarzinomen G1/2 als auch bei Adenokarzinome G3 und anderen Histologien sichtbar. Diese Daten legen nahe, dass die SNB der systematischen Lymphadenektomie hinsichtlich des kurzfristigen Gesamtüberlebens nicht unterlegen ist und sogar einen geringen Vorteil aufweist. Eine weitere Analyse der SEER-Daten von 10349 EC-Patientinnen zeigte bei pt1a/b-EC eine Erhöhung sowohl der Rate an ITCs um bis zu 3% als auch der Rate an Mikrometastasen um bis zu 3% und der Rate an Makrometastasen um bis zu 2% [483].

Durch Ultrastaging können die identifizierten Wächterlymphknoten intensiv pathologisch aufgearbeitet werden. Dadurch werden im Niedrigrisikokollektiv in bis zu 5 % Lymphknotenmetastasen detektiert, die bei konventioneller pathologischer Begutachtung nicht identifiziert würden. Die Bedeutung der so identifizierten Mikrometastasen und Einzelzellmetastasen ist jedoch unklar. Die Durchführung einer SNB erscheint auch in frühen Stadien (FIGO I, G1/G2), in der die Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen Metastasierung gering ist, als sicher, führt nicht zu einer höheren operativen Morbidität und kann die adjuvante Therapie beeinflussen. Eine Verbesserung der onkologischen Prognose besteht ggf. für Fälle mit LVSI [480].

Gerade bei low und intermediate risk EC werden durch Ultrastaging mehr positive Sentinel Nodes detektiert [379], [381], [382]. In gut der Hälfte der Fälle der positiven Sentinel Nodes beruhen diese auf isolierten Tumorzellen (ITC) oder Mikrometastasen [379], [381], [382] deren Relevanz für die Prognose zumindest unklar, möglicherweise sogar irrelevant ist [379], [382]. Die großzügige Durchführung einer SNB mit Ultrastaging kann deshalb auch zu einem unnötigen Upstaging und der Einleitung von adjuvanten Therapien führen, die nur die Morbidität erhöhen, ohne die Prognose zu verbessern [379], [382]. Mikrometastasen (>0,2 mm bis ≤ 2 mm, pN1 (mi)) werden von den meisten Experten als metastatischer Befall gewertet, der eine adjuvante Therapie indiziert [378], [193].

In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit Mikrometastasen dasselbe DFS haben wie nodal-negative Frauen, wenn die als nodal-positiv geltenden Mikrometastasen adjuvant behandelt wurden [378]. Ob dies auf einen therapeutischen Effekt oder auf die fehlende Relevanz der Mikrometastasen zurückzuführen ist, kann durch diese Studie nicht geklärt werden.

Die prognostische Aussage von ITCs (pNO (i+)) ist unklar [193]. Eine adjuvante Therapie wird nur empfohlen, wenn zusätzliche Risikofaktoren (z. B. LVSI, p53 Mutation, Typ II Karzinom) vorliegen [452], [193], [379], [382], [484].

Die definitive Einteilung eines EC in die „Niedrig-Risiko-Gruppe“ erfolgt postoperativ nach Erhalt des definitiven pathologischen Berichtes. Ein Teil der EC wird dementsprechend postoperativ in eine „Hochrisiko-Gruppe“, mit einem Risiko für Lymphknotenmetastasen von bis zu 40 % eingeteilt [485]. Das Fehlen der Information über den Lymphknotenstatus führt bei diesen Patientinnen oft zu einer großzügig

indizierten adjuvanten Strahlentherapie, welche, bei entsprechenden Kenntnissen über den Lymphknotenstatus, weggelassen worden wäre [486], [487]; Sharma et al. 2011; [488]. Unter anderem haben deshalb Sinno et al. vorgeschlagen, bei bilateraler Identifikation der SNL, auf einen Schnellschnitt des Uterus, um die Infiltrationstiefe zu bestimmen, zu verzichten [489], [480].

In einer multiinstitutionellen retrospektiven Studie wurden die Langzeitergebnisse nach LND, LND plus SNB und alleiniger SNB verglichen [484]. Durch Anwendung eines propensity score matching Algorithmus wurden 180 Patientinnen mit SNB-LND (90 alleinige SNB, 90 SNB plus LND) identifiziert und mit 180 Patientinnen mit systematischer Lymphonodektomie verglichen. 10 % aller Patientinnen hatten metastatisch befallene LK. Der Vergleich des DFS und OS ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen, auch nicht, wenn die Kohorte in Low-, Intermediate- und High-risk-EC aufgeteilt wurde. Die Hinzunahme der SNB erlaubte eine bessere Detektion nodal-positiver Patientinnen als die systematische LND allein. In der Kohorte mit SNB plus Lymphonodektomie (17 % LK-positiven Patientinnen) wurden 16 % in einem SLN-LK diagnostiziert und lediglich 1 % in Lymphknoten, die durch die systematische Lymphonodektomie entfernt wurden.

Ein ähnliches Ergebnis fand eine prospektive Multicenter-Kohorten-Studie (SENTOR-Studie) bei Patientinnen mit Intermediate bis High-Grade-EC [490]. 156 Patientinnen, darunter 126 mit High-Grade-EC, wurden eingeschlossen. Bei allen wurde eine SNB und pelvine LND, bei 101 Patientinnen (80 %) mit High-Grade-EC zusätzlich die paraaortale LND durchgeführt. Die SLN-Detektionsrate lag bei 97,4 % pro Patientin (95 % CI, 93,6 %-99,3 %), 87,5 % pro Himpelvis (95 % CI, 83,3 %-91,0 %), und 77,6 % bilateral (95 % CI, 70,2 %-83,8 %).

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

Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass bis zu über 50 % der positiven Sentinel-Nodes auf Mikrometastasen oder isolierte Tumorzellen (ITC) zurückzuführen sind, deren klinische Relevanz unklar bzw. fraglich ist [379], [380], [382], [379], [491], [490], [484]. Außerdem wurden in den Studien, die eine höhere Sensitivität der SNB zeigten, in den Vergleichsgruppen die systematische LNE nach US-amerikanischen Standards durchgeführt (11-20 LK, keine präsakrale LNE, keine LNE oberhalb der Art. mesenterica inferior). Es ist deshalb nicht erstaunlich, dass in diesen Regionen positive Sentinel-Nodes gefunden wurden, die bei der „systematischen“ LNE übersehen wurden [381], [491], [382], [490].

Eine retrospektive Kohortenstudie bei Patientinnen mit Typ 2 EC versuchte die Frage zu beantworten, ob die SNB auch eine Alternative zur systematischen pelvinen und paraaortalen LND beim klarzelligen oder serösen EC (Typ II) mit hohem Risiko für eine lymphogene Metastasierung darstellen kann [492]. Bei Patientinnen, die zwischen 2006 und 2013 am Memorial Sloan Kettering Cancer Center operiert wurden (n = 118), wurde das LK-Staging durch SNB durchgeführt, bei Patientinnen an der Mayo-

Klinik zwischen 2004 und 2008 per systematischer Lymphonodektomie (n = 96). Auch wenn das Gesamtüberleben sich nicht signifikant unterschied, hatte die nodal-negative SNB-Gruppe ein schlechteres DFS als die systematische lymphonodektomierte nodal-negative Gruppe.

Die Metaanalyse von 582 EC-Patientinnen aus 15 retrospektiven Studien fand, dass bei einer SNB der intraoperative Blutverlust signifikant geringer war als bei einer systematischen LNE. Die intraoperativen Komplikationen waren allerdings nicht unterschiedlich. Bei der SNB wurden mehr positive pelvine und gleich viel paraortale Lymphknoten gefunden. Progressionsfreies und Gesamtüberleben unterschieden sich zwischen SNB und systematischer LND nicht [493].

Eine Metaanalyse von Marchocki et al [494] analysierten die Daten von 429 Patientinnen, mit high grade EC aus 16 retrospektiven Studien. Sie fanden eine Sensitivität von 92%, eine falsch negativ-Rate von 8% und einen negativen prädiktiven Wert von 97%.

Ein Cochrane Review bescheinigt der SNB bei Patientinnen mit EC eine hohe Sensitivität, hebt aber hervor, dass die klinische Relevanz des Verfahrens bis heute nicht belegt ist und fordert entsprechende RCTs [495].

Die Hinzunahme einer SNB zu einer systematischen pelvinen Lymphadenektomie (sog. Sentinel-gestützte systematische Lymphadenektomie) kann die Detektion von Metastasen verbessern. So ergab z.B. ein retrospektiver Vergleich von 193 EC-Patientinnen mit systematischer Lymphadenektomie und 250 EC-Patientinnen mit SNB+systematischer Lymphadenektomie einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten der Kombination aus SNB und systematischer Lymphadenektomie (90% vs. 81%; p=0.009). Auch das progressionsfrei Überleben war in der Gruppe SNB+systematische Lymphadenektomie besser (85% vs. 75%; p=0.01) [491].

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

Technik der Sentinel-Lymphadenektomie

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

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

Es muss allerdings angemerkt werden, dass in vielen Zentren auch die Injektion von ICG, gefolgt von einer Laparoskopie etabliert ist, umso mehr als bei einer robotisch-assistierten Operation diese Abfolge sinnvoll ist, um ein zweimaliges Andocken zu vermeiden.

Das ICG-Pulver (25 mg/Ampulle) wird in 10 ml Aqua für Injektionszwecke gelöst, dies ergibt eine Lösung von 2,5 mg/ml. Die zervikale Injektion ist der hysteroskopischen peritumoralen Injektion überlegen [496]. Verschiedene Injektionstechniken sind in der Literatur beschrieben. Bewährt hat sich die Injektion von jeweils 1ml (0,5 ml submukös und 0,5 ml stromal) an 2 (bei 3 und 9 Uhr) oder 4 (2, 4, 8, 10 Uhr) Stellen im Bereich der Zervix. Die pelvine Ausbreitung des ICGs entlang den Lymphgefäßen ist nach 6 bis 10 Minuten klar identifizierbar. Falls es nicht zu einer bilateralen Verteilung des ICGs kommt und der SLN auf einer Seite des Beckens nicht identifiziert werden kann, kann ICG nachinjiziert werden. Die tägliche Gesamtdosis soll jedoch unter 5 mg/kg KGW liegen.

In der Literatur und in der klinischen Praxis werden unterschiedliche ICG-Konzentrationen und Applikationsarten beschrieben bzw. genutzt. Insbesondere eine übermäßige ICG-Fluoreszenz tritt in der Praxis u.U als Problem auf, sodass in vielen Kliniken Dosisreduktionen (z.B. 2 statt 4 Zervixapplikationen oder eine ICG-Verdünnung von 1: 20 statt 1: 10) vorgenommen werden. Ein allgemeinverbindliches, evidenzbasiertes ICG-Applikationsschema existiert nicht.

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

Verschiedene Markierungsverfahren und Injektionstechniken zur intraoperativen Identifikation der Sentinel-Lymphknoten wurden bisher beim EC überwiegend in unizentrischen Studien evaluiert, s. dazu etwa [472], [473]. Zur wichtigsten multizentrischen Studie hierzu, der Sentiendo-Studie (ClinicalTrials.gov, number NCT00987051), s. [474], [475], [476], [477]. 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 % [478]. Durch Algorithmen, die eine vollständige pelvine Lymphadenektomie des jeweiligen Hemibechens bei fehlender unilateraler Detektion vorsehen, konnte die Sensitivität auf 95 % erhöht und die Falsch-negativ-Rate auf 5 % erniedrigt werden. In der schwedischen prospektiven SHREC-Studie an 257 Patientinnen mit high-risk EC konnte mit intrazervikaler Injektion von ICG eine Sensitivität von 98 % und ein negativer prädiktiver Wert von 99,5 % erzielt werden. Die bilaterale Anfärbbungsrate betrug 95 % [497]. Die kanadische prospektive SENTOR-Studie fand bei 156 Patientinnen mit intermediate und high risk EC nach intrazervikaler ICG-Injektion eine Sensitivität von 96 % und einen negativen prädiktiven Wert von 99 % [490].

6.2.6

Komplettierungs-Lymphadenektomie nach Sentinel-Lymphknotenbiopsie

Hintergrund

Die pelvine Lymphadenektomie beim EC stellt eine diagnostische Intervention dar. Sie hat nachweislich keinen therapeutischen Wert per se [465], [498], [499]. Die Konsequenzen aus einem metastatischen Tumorbefall des/r Sentinellymphknoten sind eine lokoregionäre Bestrahlung bzw. eine Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie. Diese Interventionen sind unabhängig von der Zahl der befallenen pelvinen Lymphknoten. Eine pelvine Komplettierungslymphadenektomie ändert daher die Indikation, Auswahl und Ausprägung der adjuvanten Therapie nicht. Aus diesem Grund soll nach Sentinel-Biopsie mit Nachweis von metastatischem Tumorbefall

(Makro- oder Mikrometastasen) keine pelvine Komplettierungslymphadenektomie durchgeführt werden.

Die paraaortale Lymphadenektomie dient der möglicherweise therapeutisch relevanten Entfernung von Lymphknotenmetastasen sowie der genaueren Definition des adjuvanten Strahlentherapiefeldes. Allerdings ist der therapeutische Wert der paraaortalen Bestrahlung bei EC mit pelvinem und/oder paraaortalem Lymphknotenbefall umstritten. Prospektiv-randomisierte Studien zu dieser Fragestellung existieren nicht. Mehrere retrospektive Studien fanden keinen therapeutischen Effekt einer paraaortalen Bestrahlung bei Patientinnen mit befallenen pelvinen Lymphknoten [500], [501]. Studien zur spezifischen Fragestellung der paraaortalen Bestrahlung nach chirurgischer paraaortaler Lymphadenektomie fehlen bisher. Eine paraaortale Komplettierungs-Lymphadenektomie alleine zur Definition des Strahlenfeldes erscheint daher aufgrund der Daten in der Literatur nicht gerechtfertigt.

Auch der therapeutische Wert der paraaortalen Lymphadenektomie ist umstritten. Retrospektive Studien deuten an, dass die paraaortale Lymphadenektomie eventuell einen therapeutischen Wert haben könnten, andere Studien zeigen diesen Effekt nicht bzw. führen ihn auf eine in diesen Fällen ebenfalls durchgeführte systemische Chemotherapie zurück. Die prospektiv-randomisierte ECLAT-Studie wird mehr Klarheit in dieser Fragestellung bringen. Aus den genannten Gründen kann nach Sentinel-Biopsie mit Nachweis von metastatischem Tumorbefall (Makro- oder Mikrometastasen) eine paraaortale Komplettierungslymphadenektomie durchgeführt werden, nachdem die Patientin über den fraglichen Wert dieser Intervention aufgeklärt wurde.

6.3 Laparoskopische Operation

6.15	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei low-risk-Endometriumkarzinom, intermediate-risk-Endometriumkarzinom und high-intermediate risk-Endometriumkarzinom (entsprechend ESGO/ESTRO-Klassifikation) im vermuteten Frühstadium soll die Hysterektomie und beidseitige Adnexextirpation durch ein laparoskopisches, robotisch assistiertes oder laparoskopisch assistiertes vaginales Verfahren erfolgen.	
Evidenzlevel 1	[502], [503], [504]	
	Starker Konsens	

Auch hier

6.16	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei high-risk-Endometriumkarzinom (entsprechend ESGO/ESTRO-Klassifikation) sollte im vermuteten Frühstadium die Hysterektomie und beidseitige Adnexextirpation durch ein laparoskopisches, robotisch assistiertes oder laparoskopisch assistiertes vaginales Verfahren erfolgen.	
Evidenzlevel 1	[505], [506]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die US-amerikanische Gynecologic Oncology Group (GOG) führte eine große prospektiv randomisierte kontrollierte Studie (LAP 2) [507] 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 Adnexextirpation 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 [507]. Die Studie war als Non-inferiority Trial ausgelegt, das zeigen sollte, dass das Rezidivrisiko bei Laparoskopie maximal 40 % höher ist als bei offener Operation.

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

Die Rezidivrate nach 3 Jahren betrug 11,4 % nach Laparoskopie und 10,2 % nach Laparotomie. Das 5-Jahres-Überleben betrug in beiden Armen etwa 89,8 %. Etwa 69 % der Patientinnen hatten ein Stadium IA und 12,5 % ein Stadium IB, so dass überwiegend Low-risk-Endometriumkarzinom-Patientinnen untersucht worden waren [508].

Die Cochrane Collaboration führte mit dieser und einigen anderen deutlich kleineren RCTs, die auch fast nur frühe EC mit niedrigem Rezidivrisiko untersucht hatten, eine Metaanalyse durch [504]. 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 fröhlem EC vorliegt [503].

Die Metaanalyse von Bartels et al. [509] zeigt, dass bei minimal invasiver Hysterektomie (frühe EC, benigne Indikationen) im Vergleich zu einer abdominalen Operation einige Lebensqualitätsparameter kurzfristig signifikant verbessert werden. Nach 3 bzw. 6 Monaten fanden sich jedoch keine Unterschiede mehr [509].

Eine aktuelle Metaanalyse [502] zeigt eine non-inferiority bezüglich disease-free und overall survival der laparoskopischen Hysterektomie im Vergleich zur totalen abdominalen Hysterektomie beim EC im frühen Stadium. Die intraoperativen Komplikationen zeigten keine Unterschiede, die postoperativen waren nach Laparoskopie signifikant geringer. Bis auf wenige Ausnahmen sind EC-Patientinnen mit EC des Stadium I analysiert worden. Nur wenige erhielten eine paraaortale LNE und wenn, dann nur bis zur Arteria mesenterica inferior. Studien, die die onkologische Sicherheit der Laparoskopie bei EC mit höherem Rezidivrisiko überprüfen, wurden bisher nicht durchgeführt [510].

Eine retrospektive Analyse von 494 Patientinnen mit high intermediate risk EC, die postoperativ eine Brachytherapie erhalten hatten, zeigte, dass die minimal invasiv operierten Frauen ($n = 363$) ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko ($HR = 2,29$; 95 % CI = 1,07-4,92; $P = 0,034$) im Vergleich zu den über Laparotomie operierten hatten [511]. Das Risiko für lokoregionäre Rezidive war bei den minimal invasiv operierten Frauen viermal so hoch ($HR = 4,18$; 95 % CI= 1,44-12,1; $P = 0,008$).

Die konventionelle Laparoskopie ist das Standardverfahren für die Hysterektomie und beidseitige Adnexextirpation im klinischen Stadium I (Frühstadium). Unerwartet intraoperativ festgestelltes metastasiertes EC, ein hoher BMI und ein Alter über 63 Jahre waren in der LAP-2-Studie Risikofaktoren für die Konversion zur Laparotomie. Da sich ein Morcellement in der freien Bauchhöhle verbietet, ist bei Patientinnen mit einem aufgrund der Größe vaginal nicht zu bergenden Uterus eine Laparotomie erforderlich, solange Verfahren zum laparoskopischen Morcellement vom malignen veränderten Uterus in Beuteln nicht validiert sind. Grundsätzliche Kontraindikationen

gegen eine Laparoskopie sind auszuschließen, andernfalls sind die vaginale oder abdominale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexextirpation oder nicht chirurgische Verfahren zu erwägen.

Eine Metaanalyse von 3 Studien, die zwischen 2013 und 2017 publiziert worden waren, fand bei insgesamt 1171 Patientinnen mit EC keinen Effekt der Verwendung eines Uterusmanipulators auf die Rezidivrate [512].

Eine aktuelle retrospektive Analyse der spanischen Gesellschaft für gynäkologische Onkologie von 2.661 Frauen mit EC der Stadien I und II zeigte allerdings, dass bei Verwendung eines Uterusmanipulators ($n = 1756$) das Rezidivrisiko signifikant höher war, als bei Verzicht auf dieses Instrument ($n = 905$) ($HR = 2,31$; 95 % CI 01,27-4,20; $P = 0,006$). Das disease free survival war signifikant verkürzt, das Risiko zu versterben war signifikant erhöht [513].

Zwei Metaanalysen retrospektiver Studien fanden keinen negativen Einfluss der laparoskopischen Hysterektomie im Vergleich zur offenen Hysterektomie bei Patientinnen mit high-risk-EC [506], [505].

6.4 Roboterunterstützte Operationsverfahren

6.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad 0	Roboterunterstützte laparoskopische Verfahren können in gleicher Weise wie die konventionelle Laparoskopie zur Operation des Endometriumkarzinoms eingesetzt werden. Möglicherweise bieten sie Vorteile bei morbid adipösen Patientinnen.	
Evidenzlevel 3	[514], [515], [516], [517]	
Starker Konsens		

Hintergrund

Die roboterassistierte Laparoskopie zeigte bereits in der Lernphase vergleichbar gute Ergebnisse wie die nicht roboterassistierte Laparoskopie in der perioperativen sowie unmittelbaren postoperativen Phase [518]. Eine 2015 publizierte Studie an 16.980 Patientinnen, die zwischen 2008 und 2010 in USA am EC per Laparotomie oder roboterassistierter Laparoskopie operiert wurden, konnte ebenfalls bereits damals eine Absenkung der perioperativen Komplikationen durch roboterassistierte Laparoskopie um mehr als die Hälfte (20,5 % versus 8,3 %) und eine Reduktion der perioperativen Mortalität von 0,8 % auf 0 % zeigen. Eine jüngere Metaanalyse aus 2014 [519] 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]) [520].

Bezüglich des onkologischen Outcomes gibt es zahlreiche Analysen, die alle keinen Nachteil gegenüber der Laparoskopie oder Laparotomie zeigen, aber keine prospektiv randomisierten Daten wie für die nicht roboter-assistierte Laparoskopie [O'Malley, D. M. et al. 2015].

Eine aktuelle Metaanalyse von 36 Studien (33 davon retrospektiv) verglich die roboterunterstützte mit der konventionellen laparoskopischen Operation des Endometriumkarzinoms und fand keine Unterschiede in der OP-Dauer. Der Krankenhausaufenthalt nach roboterunterstützter OP war jedoch kürzer, der Blutverlust geringer, die Konversion zur Laparotomie und allgemeine Komplikationen seltener. [516].

Eine Metaanalyse von 51 Beobachtungsstudien mit insgesamt 10.800 adipösen EC-Patientinnen zeigte, dass Roboter-unterstützte und konventionelle laparoskopische Hysterektomien sich bezüglich intraoperativer Komplikationen nicht unterschieden. Auch die Konversionsrate zur Laparotomie unterschied sich zwischen beiden OP-Verfahren nicht. Allerdings war bei konventionell laparoskopischer OP eine Intoleranz gegenüber der Trendelenburglagerung in 31 %, bei der roboterunterstützten OP in 6 % die Ursache für die Konversion der OP-Technik. [514].

Da die roboterassistierte Laparoskopie eine technisch unterstützte „einfachere“ Laparoskopie darstellt, ist es nicht vernünftig, ein schlechteres onkologisches Outcome als für die technisch schwierigere Laparoskopie anzunehmen. Daher wird konsequenterweise die roboterassistierte Laparoskopie der nicht assistierten in Bezug auf die Indikation beim EC gleichgestellt. Allerdings fehlen prospektive randomisierte Studien, die die Vorteile der roboterunterstützten Operationsverfahren gegenüber der konventionellen Laparoskopie tatsächlich belegen. [521].

Im folgenden Algorithmus ist die operative Vorgangsweise in Abhängigkeit vom klinisch-molekularen Risikoprofil dargestellt.

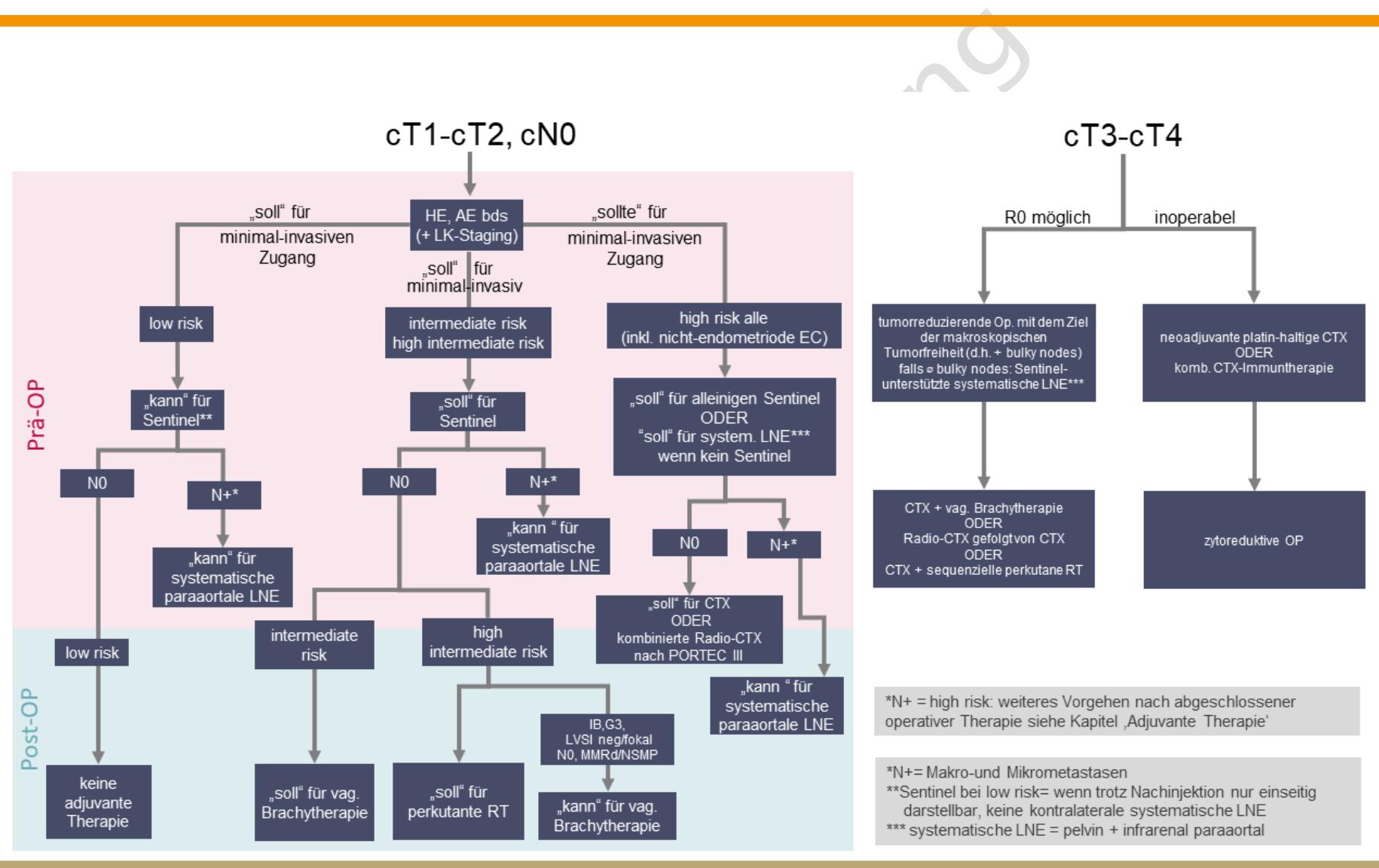


Abbildung 10: Schema operatives Vorgehen und Adjuvanz bei Primärsituation

6.5 Tumorreduktion bei fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen

6.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen (inklusive Karzinosarkomen) kann eine operative Tumorreduktion mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 4	[522], [523], [524]	
	Starker Konsens	

6.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei fortgeschrittenen, primär inoperablen Endometriumkarzinomen kann eine neoadjuvante platinhaltige Chemotherapie mit anschließender zytoreduktiver Operation erwogen werden.	
Evidenzlevel 4	[524]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Barlin et al. [523] analysierten die Daten von 14 retrospektiven Fallsammlungen mit 672 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem ($n = 157$) EC. Sie fanden, dass eine komplette Zytoreduktion das Überleben signifikant verbesserte (pro 10 % Patientinnen mehr mit optimaler Zytoreduktion Verbesserung des Gesamtüberlebens um 9,3 Monate $p = 0,04$).

Auch eine postoperative Strahlentherapie verbesserte das Überleben (pro 10 % Patientinnen mehr als mit Strahlentherapie 11 Monate; Verbesserung $p = 0,004$). Eine Chemotherapie hingegen verschlechterte das Überleben (pro 10 % mehr Patientinnen mit Chemotherapie Abnahme des Überlebens um 10,4 Monate; $p = 0,007$). Die Autoren mutmaßen schon selbst, dass die Patientinnen, die Chemotherapie erhielten, vermutlich a priori eine schlechtere Prognose hatten [523].

Hier ist natürlich das Risiko für starke Verzerrungen der retrospektiven Fallserien hoch: Es wurden diejenigen Patientinnen tumorfrei operiert, die fit waren und bei denen Tumorfreiheit erzielt werden konnte. 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 EC Stadium IV enthielt 9 Patientinnen, die tumorfrei operiert wurden, 32, die operiert wurden, aber einen Tumorrest > 1 cm hatten, und 6, bei denen keine Zytoreduktion versucht wurde.

Das mediane Gesamtüberleben betrug 42,2 Monate (CI nicht berechenbar) für die tumorfreien Patientinnen, 18 Monate (CI = 13,9-24,1) für Patientinnen mit Tumorrest und 2,2 Monate (CI = 0,1-42) für diejenigen Frauen, bei denen eine OP gar nicht erst versucht wurde. Von den 9 tumorfrei Operierten hatten 7 makroskopische Netzmetastasen, die durch die Omentektomie komplett entfernt werden konnten. Eine Patientin hatte eine Metastase im Sigmamesenterium, die durch eine anteriore Resektion entfernt wurde. Eine Patientin hatte eine singuläre Lymphmetastase [454]. 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.

Eine Autorengruppe aus den Niederlanden, Belgien und Kanada analysierte retrospektiv die Daten von 102 Patientinnen mit EC, die primär, soweit fortgeschritten waren, dass sie inoperabel waren. Sie erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie und bei Ansprechen, eine sekundäre zytoreduktive Operation. 44 Patientinnen (43 %) hatten ein endometrioides EC, 44 (43 %) ein seröses und der Rest andere Typ-II-EC. Von den Patientinnen mit endometrioiden EC hatten drei eine komplette und 28 (63,6 %) eine partielle radiologische Remission. Die Frauen mit serösen EC hatten 1 komplette und 35 (79,5 %) partielle Remissionen. Ein komplettes Intervaldebulking wurde in 62 % der Frauen mit endometrioidem EC und in 56 % der Frauen mit serösen EC erreicht. In weiteren 31 % bzw. 28 % der sekundär operierten Fälle konnte ein Tumorrest < 1 cm (optimal Debulking) erzielt werden. Bei den komplett und optimal operierten Patientinnen traten in 56 % bzw. 67 % Rezidive auf. Das progressionsfreie Überleben betrug 18 Monate (endometrioides EC) bzw. 13 Monate (seröse EC). Das mediane Gesamtüberleben betrug 41 Monate nach komplettem und optimalem Debulking, 16 Monate bei inkomplettem Debulking und 13 Monate bei den Patientinnen, die nicht sekundär operiert wurden. Zwischen endometrioiden und serösen EC fanden sich bezüglich der Überlebensdaten keine Unterschiede [524].

Eine retrospektive Analyse der SEER-Daten von 1978 Patientinnen mit neu diagnostiziertem, primär fortgeschrittenem EC des Stadiums IVb ergab, dass Frauen, die vor oder nach einer Chemotherapie eine palliative totale Hysterektomie erhalten hatten, signifikant länger überlebten, als diejenigen, die nur eine palliative Chemotherapie erhielten [525].

7 Adjuvante Therapie des Endometriumkarzinoms

7.1 Adjuvante Gestagentherapie

7.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
A	Eine adjuvante Gestagentherapie nach Operation eines Endometriumkarzinoms soll nicht durchgeführt werden.	
1	[526]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

Diese Metaanalysen fanden keinen Unterschied für das Gesamtüberleben nach 4, 5 und 7 Jahren. Auch die Risiken, am EC, kardiovaskulären oder interkurrenten Erkrankungen zu versterben, wurden durch eine adjuvante Gestagentherapie nicht beeinflusst. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass eine adjuvante Gestagentherapie nach Primärtherapie des EC keinen Nutzen aufweist. Weitere Studien zu dieser Frage sind wahrscheinlich nicht gerechtfertigt.

7.2 Adjuvante Strahlen- und Chemotherapie beim primären Endometriumkarzinom

7.2	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patientinnen mit low-risk-Endometriumkarzinom nach ESGO/ESTRO-Kriterien sollen keine adjuvante Strahlen- oder Chemotherapie erhalten.	
	Starker Konsens	

7.3	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patientinnen mit intermediate-risk-Endometriumkarzinom nach ESGO/ESTRO-Kriterien sollen eine adjuvante vaginale Brachytherapie erhalten.	
	Starker Konsens	

7.4	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patientinnen mit high-intermediate-risk-Endometriumkarzinom nach ESGO/ESTRO-Kriterien sollen eine adjuvante perkutane Strahlentherapie des kleinen Beckens erhalten.	
	Konsens	

7.5	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Patientinnen mit high-intermediate-risk-Endometriumkarzinom nach ESGO/ESTRO-mit allen folgenden Kriterien: IB, G3, LVSI negativ/fokal, MMRd/NSMP, N0, können alternativ zur Beckenbestrahlung eine vaginale Brachytherapie erhalten.	
	Starker Konsens	

7.6	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit high-risk-Endometriumkarzinom nach ESGO/ESTRO-Kriterien sollen eine adjuvante Chemotherapie mit 6 Zyklen Carboplatin (AUC 5 oder 6) und Paclitaxel (175 mg/m ²) oder eine kombinierte Strahlen-Chemotherapie nach dem PORTEC-III-Schema erhalten.	
Evidenzlevel 1	[527] , [528] , [529] , [530] , [531] , [532] , [533] , [534]	
	Konsens	

7.7	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Die perkutane Strahlentherapie sollte als intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 1	[288]	
	Starker Konsens	

Die Risikoklassifikation der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), der European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) und der European Society of Pathology (ESP) wurde 2021 publiziert. Diese Klassifikation dient als Grundlage für die Wahl der adjuvanten Therapie. Die Risikoklassifikation unterscheidet 5 Risikoklassen: EC mit niedrigem Risiko ("low risk"), EC mit intermediärem Risiko ("intermediate risk"), EC mit hoch-intermediärem Risiko ("high-intermediate risk") und EC mit hohem Risiko ("high risk") [193] (siehe Tabelle 15). Die ESGO/ESTRO/ESP-Risikoklassifikation integriert molekulare und klassische Prognosemarker und hat sich seit ihrer Publikation international durchgesetzt. Die ESGO/ESTRO/ESP-Risikoklassifikation wird im Sinne eines molekular-basierten individualisierten Ansatzes zur Risikoabschätzung und Therapieplanung verwendet ([Kapitel 6](#)).

Es soll angemerkt werden, dass für die Empfehlungen zur adjuvanten Therapie in der vorliegenden Leitlinie ein operatives Lymphknotenstaging in den Risikoklassen intermediate risk, high-intermediate risk und high-risk vorausgesetzt wird. Im Falle, einer aus internistischen oder technischen Gründen fehlenden Evaluierung der lymphonodalen Metastasierung ("NX-Situation"), sollte eine Einordnung in die ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation anhand der vorliegenden Parameter erfolgen.

7.2.1

Studienevidenz zur adjuvanten Chemotherapie

Die Grundlage für die Therapieempfehlung für Patientinnen mit High-Risk-EC entsprechend der ESGO/ESTRO/ESP-Risikoklassifikation sind die Ergebnisse der internationalen Post-Operative-Radiation-Therapy-in-Endometrial-Cancer-(PORTEC)-3-Studie. In dieser Studie wurde bei Frauen mit High-Risk-EC eine adjuvante simultane Radiochemotherapie, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens geprüft [535]. Im Gesamtkollektiv betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben 81,4% (95%-KI 77,2 – 85,8) in der Gruppe mit Chemo- und Strahlentherapie 76,1% (71,6 – 80,9). Das 5-Jahres-Failure-free-Survival betrug 76,5% (95%-KI = 71,5 – 80,7) vs. 69,1% (63,8 – 73,8; HR 0,7; 95%-KI 0,52 – 0,94; p = 0,01). In den Subgruppen der Patientinnen im Stadium III und mit serösem EC führte jedoch die Hinzunahme der Chemotherapie zu einer deutlichen Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens: 78,5 vs. 68,5% (Stadium III; p = 0,043) und 71,4 vs. 52,8% (seröse EC; p = 0,037) bzw. des Failure-free Survivals: 70,9 vs. 58,4% (Stadium III; p = 0,011) und 59,7 vs. 47% (seröse EC; p = 0,008).

Die US-amerikanische GOG-258-Studie überprüfte, ob bei Patientinnen mit Hochrisiko-EC eine adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin, gefolgt von 4 Zyklen einer

adjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel gegenüber einer reinen adjuvanten Chemotherapie (6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel) zu einem Überlebensvorteil führt [Matei, D et al. 2019]. Dies war nicht der Fall. Das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben betrug 59% (95%-KI = 53 – 64%) in der Chemo/Radiotherapiegruppe und 58% (53 – 64%) in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie (HR 0,9; 90%-KI 0,74 – 1,10). Die zusätzliche Strahlentherapie führte entsprechend der Studienhypothese sowohl zu weniger vaginalen Rezidiven (2 vs. 7%; HR: 0,36; 95%-KI = 0,16 – 0,82) als auch zu weniger pelvinen Rezidiven und paraaortalen Lymphknotenrezidiven (11 vs. 20%; HR: 0,43; 95%-KI = 0,28 – 0,66).

Schließlich liegen noch die Daten der GOG 249-Studie vor, in der geprüft wurde, ob bei High/intermediate-Risk- und High-Risk-EC im Stadium I und II eine adjuvante vaginale Brachytherapie, gefolgt von einer verkürzten Chemotherapie (3 Zyklen) wirksamer ist als eine perkutane Strahlentherapie ± Brachytherapie [536]. Dies war nicht der Fall. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 53 Monaten betrug das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben für die perkutan bestrahlte Gruppe 76% (95%-KI = 0,70 – 0,81) und für die Brachytherapie/Chemotherapiegruppe 76% (0,70 – 0,81). Die Hazard Ratio betrug 0,92 (90%-KI = 0,69 – 1,23). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 87% (95%-KI = 83 – 91%) für die perkutan bestrahlten Patientinnen und 85% (95%-KI: 81 – 90%) für die Brachytherapie/Chemotherapiegruppe (HR: 1,04; 90%-KI = 0,71 – 1,52).

Daten von Nomura et al. und Miller et al. [537], [529], betonen den Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber alternativen Schemata. Nomura et al. konnten in einer randomisierten Studie an Patientinnen mit Hochrisiko-EC Stadium I-IV zeigen, dass die folgenden 3 Schemata: Doxorubicin 60 mg/m² plus Cisplatin 50 mg/m²; Docetaxel 70 mg/m² plus Cisplatin 60 mg/m² und Paclitaxel, 180 mg/m² plus Carboplatin AUC 6 hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens gleichwertig sind. Miller et al. zeigten in einer randomisierten Studie (GOG 209) an Patientinnen mit EC der Stadien III und IV oder mit Rezidiv, dass 7 Zyklen Paclitaxel 175 mg/m² plus Carboplatin AUC 6 non-inferior im Vergleich zu Doxorubicin 45 mg/m² plus Cisplatin 50 mg/m² plus Paclitaxel 160 mg/m² (mit GCSF-Support) sind. Eine adjuvante Chemotherapie in frühen oder fortgeschrittenen EC-Stadien soll daher mit Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 175 mg pro Quadratmeter durchgeführt werden. Bei Kombination mit perkutaner Strahlentherapie sollte Carboplatin AUC 5 dosiert werden. Bei Kontraindikationen kann auch Adriamycin und Cisplatin angewendet werden.

Von besonderem Interesse für die in dieser Leitlinie enthaltenen Empfehlungen und die Beurteilung der Risikoklassen der der ESGO/ESTRO/ESP-Risikoklassifikation des Endometriumkarzinoms waren die Auswertungen der PORTEC-2-Studie und der PORTEC-3-Studien hinsichtlich des prädiktiven Wertes molekularer Subtypen. Wortmann et al. konnten anhand einer kombinierten molekularen und immunhistochemischen Profilierung des PORTEC-2-Kollektivs zeigen, dass Patientinnen mit „high-intermediate risk“-EC (definiert als FIGO [1988] 1C G1/2 >60 Jahre oder FIGO [1988] 1B G3 >60 Jahre oder FIGO [1988] 2A – ausgenommen G3 mit tiefer Stromainvasion), bei denen der Nachweis eines Risikoprofils vorlag (p53-mutant oder L1CAM+ oder extensive LVI) von einer adjuvanten Beckenbestrahlung profitierten [288]. Laut dieser Arbeit sollte daher umgekehrt bei Patientinnen mit „high-intermediate risk“-EC ohne Nachweis einer Risikokonstellation (p53-mutant oder L1CAM+ oder extensive LVI) lediglich eine adjuvante vaginale Brachytherapie erfolgen.

Leon-Castillo et al. untersuchten den prädiktiven Wert der 4 molekularen Subtypen (p53 abnorm, POLE-ultramutiert, MMR-defizient und no specific molecular profile) hinsichtlich des Therapieerfolges einer adjuvanten Radiochemotherapie, gefolgt von 4 x Carboplatin/Paclitaxel im Rahmen der PORTEC-3-Studie [305]. Es zeigte sich, dass lediglich die Gruppe mit p53-abnormalen EC von der adjuvanten Radiochemotherapie, gefolgt von Chemotherapie profitierten. Daher lässt sich aus diesen Daten die Hypothese aufstellen, dass bei Patientinnen mit serösem EC, Stadium FIGO III (inklusive pN1/2) oder bei "high-risk"-Konstellation (FIGO 1A G3 mit LVSI, FIGO 1B G3, FIGO II, FIGO III, FIGO I-III mit seröser oder klarzelliger Histologie) lediglich im Falle des Nachweises eines p53-abnormalen molekularen Subtyps eine adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin gefolgt von 4 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel durchgeführt werden sollte. Allerdings betonen die Autoren, dass auf Grund der kleinen Fallzahlen in den Subgruppen, der unvollständigen Erfassung der Gewebeproben und des retrospektiven Charakters der Analyse diese nur als hypothesengenerierend angesehen werden kann.

7.2.2

Studienevidenz zur adjuvanten Strahlentherapie

Die Rolle der externen Beckenbestrahlung bei EC (endometrioider Histologie) im Stadium I wurde in einer Metaanalyse randomisierter Studien von Kong et al. [538] betrachtet. In diese Metaanalyse wurden 8 Studien mit 4.273 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium I eingeschlossen. 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), das krankheitsspezifische Überleben oder die Fernmetastasierungsrate, wohl aber eine signifikante Absenkung der lokoregionären Rezidivrate (HR = 0,36, 95% CI = 0,25–0,52; $p < 0,001$). In der Metaanalyse war die Durchführung der externen Strahlentherapie mit erhöhten Raten an Akuttoxizitäten (RR = 4,68, 95 % CI = 1,35–16,16; I² = 0 %; $p = 0,01$ für Grade 3 und 4) sowie an Spättoxizitäten (RR = 2,58, 95 % CI = 1,61–4,11; I² = 0 %; $p < 0,001$) verbunden.

In der randomisierten Studie 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 (externe Beckenbestrahlung mit 46 Gy (2-dimensionale Bestrahlungstechniken) vs. alleinige Beobachtung).

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,3 Jahren [539] 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 Beckenbestrahlung) (kein p -Wert angegeben). Das 15-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 52 % (mit Beckenbestrahlung) vs. 60 % (ohne Beckenbestrahlung) (HR = 0,84; 95 % CI 0,67–1,06; log-rank test, $p = 0,14$), das rezidivfreie 15-Jahres-Überleben bei 50 % (mit Beckenbestrahlung) vs. 54 % (ohne Beckenbestrahlung) ($p = 0,94$).

In der niederländischen PORTEC-2-Studie [540], 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.

Inzwischen wurden die 10-Jahres-Daten der PORTEC-2-Studie publiziert [288]:

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

In der PORTEC-2-Studie wurde für die Subgruppen p53-positiv oder L1CAM-positiv oder LVSI-positiv (definiert als „extensive LVSI“ im dreistufigen System) nach externer Beckenbestrahlung eine signifikante Absenkung der pelvinen Rezidivraten im Vergleich zur Brachytherapie nachgewiesen. Die pelvinen Rezidivraten betrugen nach 5 Jahren in der Gruppe p53-positiv ca. 30% (Brachytherapie) vs. ca. 0% (externe Bestrahlung) (p<0,001), in der Gruppe L1CAM-positiv ca. 25% (Brachytherapie) vs. ca. 0% (externe Bestrahlung) (p<0,01) und in der Gruppe LVSI-positiv ca. 30% (Brachytherapie) und ca. 12% (externe Bestrahlung) (p<0,001) (exakte Werte nicht angegeben, Ablesung aus Grafik). Für die genannten Gruppen besteht somit ein erhöhtes Risiko eines pelvinen Rezidivs nach alleiniger postoperativer vaginaler Brachytherapie, weshalb nun auch alternativ die postoperative externe Beckenbestrahlung empfohlen wird.

Während der Hauptnutzen der postoperativen vaginalen Brachytherapie bisher in der Absenkung des vaginalen Rezidivrisikos gesehen wurden, deuten mehrere Registerstudien konsistent auch einen daraus resultierenden Vorteil im Gesamtüberleben an [541], [542]. Es ist somit davon auszugehen, dass die vaginale Brachytherapie in den Stadiengruppen, in welchen sie bisher zur Prophylaxe des Vaginalrezidivs empfohlen wurde, aufgrund eines günstigen Nutzen-Risiko-Profils auch einen nachweisbaren günstigen Effekt auf das Gesamtüberleben hat.

Die Ergebnisse eines generellen Verzichts auf jegliche Radiotherapie bei Patientinnen im Stadium I niedrigem Risiko (hier definiert als 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. [543], Rezidivdaten in Ortoft et al. [544]). 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 %.

Bei der vaginalen Brachytherapie gibt es unterschiedliche Dosierung- und Fraktionierungsschemata. Es gibt keine heutigen Standards entsprechenden Phase 3-Studien, die die Dosierung der vaginalen Brachytherapie vergleichend untersuchen. In einer randomisierten Studie von Sorbe et al. wurden 6 x 2,5 Gy gegen 6 x 5,0 Gy miteinander verglichen. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der lokalen Rezidivrate. Die Rate an vaginalen Verkürzungen und Blutungen war im 6 x 5 Gy Arm nach 5 Jahren signifikant erhöht. In dieser Studie wurden bei

allen Patientinnen in einem kurzen Zeitraum von 8 Tagen die oberen 2/3 der Scheide bestrahlt. Eine Bestrahlung von 2/3 der Scheide sollte heutzutage nicht mehr durchgeführt werden. Daher kann das Schema 6 x 2,5 Gy nur bedingt empfohlen werden.

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

7.3

Strahlentherapie in fortgeschrittenen Stadien

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

In einer randomisierten italienischen Multicenterstudie [545] wurden von 1990 bis 1997 491 Patientinnen der Stadien IB G3 oder II mit > 50 % Myometriuminfiltration mit G3 oder Stadium III (etw 65 % der Fälle) postoperativ randomisiert in eine Beckenbestrahlung mit 45-50 Gy oder 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 [536], 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.

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 [546]. 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 endometrioide Histologien vor. Im primären Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde nach fünf Jahren ein Vorteil für die sequenzielle Kombination mit 78 % vs. 69 % gesehen (HR = 0,63, 95 % CI 0,44–0,89; p = 0,009), beim Gesamtüberleben bestand ein Trend zugunsten der Kombination mit 82 % vs. 75 % (HR = 0,69, 95 % CI 0,46–1,03; p = 0,07). Dieser Vorteil beruhte überwiegend auf Effekten in der Subgruppe der endometrioiden Karzinome, mit 5-Jahres-Gesamtüberleben 84 % vs. 74 % (HR = 0,60, 95 %, CI 0,36–1,00; p = 0,05). In der Gruppe der serösen und klarzelligen Karzinome wurden keine signifikanten Vorteile der Kombination gesehen.

In der PORTEC-3-Studie wurden 660 Patientinnen der Stadien IA (mit myometraner Infiltration) G3 bis IIIC auf die Beckenbestrahlung mit 48,6 Gy (plus Brachytherapie bei Zervixbefall) vs. dieselbe Strahlentherapie mit simultaner Chemotherapie mit Cisplatin 50 mg/m² in Woche 1 und 4 sowie sequentiell vier Zyklen Paclitaxel 175 / Carboplatin AUC5 randomisiert [547]. Formal wurde in dieser Studie also der Nutzen der zusätzlichen Chemotherapie in Relation zum Standard der externen Beckenbestrahlung getestet (Ergebnisse siehe oben).

In der Nachbeobachtung traten in der Bestrahlungs- plus Chemotherapiegruppe nach 3 und 5 Jahren signifikant häufiger sensorische Neuropathien Grad 2 und höher auf. Nach 3 Jahren hatten in der Chemo/Radiationgruppe 21% der Patientinnen Schwächen in den Extremitäten, während hierunter nur 5% in der Bestrahlungsgruppe litten. Bis zu 3 Jahren wurden in den physischen und Rollenfunktionsscores in der Chemo/Radiotherapiegruppe schlechtere Werte beobachtet. Die langfristigen globalen Gesundheits- und Lebensqualitätsscores unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht.

Somit hat die PORTEC-3-Studie gegenüber dem Standardarm der Beckenbestrahlung (± Brachytherapie) die simultane Radiochemotherapie, gefolgt von sequentieller Chemotherapie als einen neuen Standard mit Überlebensvorteil insbesondere im Stadium III und in der Gruppe mit p53-Mutation definiert.

Die Studie GOG 258 verglich in den Stadien III bis IVA (mit < 2 cm Resttumor) jeglichen Typs sowie den Stadien I bis II serös-klarzellig die alleinige Chemotherapie mit 6 Zyklen Paclitaxel 175 / Carboplatin AUC 6 gegen eine Radiochemotherapie mit 2 Gaben Cisplatin 50 simultan gefolgt von 4 Zyklen Paclitaxel 175 / Carboplatin AUC 5 [527] (Ergebnisse siehe oben).

Ebenso wie bei der GOG 249 Studie ist bei nach den bisherigen Daten bestehender Gleichwertigkeit der beiden Therapiearme hinsichtlich des onkologischen Outcomes die akute und Spättoxizität von besonderer Bedeutung: Die Akut-Toxizität der Grade 3, 4 und 5 war mit 58% vs. 63% im Radiochemotherapie-Arm günstiger, insbesondere die Grad 4 Toxizität war mit 14% vs. 30% im Chemotherapie-Arm wesentlich ausgeprägter, Toxizität Grad 5 gab es nur im Chemotherapie-Arm. Auch die Lymphödem-Rate war im Radiochemotherapie-Arm mit 7 vs. 15 % ($p < 0,05$) günstiger, was möglicherweise mit der geringeren Rate an pelvinen und paraaortalen Rezidiven in Zusammenhang stehen könnte. In der Bewertung sollte auch die mitunter massive Symptomatik von pelvinen wie paraaortalen Tumorrezipiden mit in Betracht gezogen werden. Hier ist ein Therapieansatz, der die Radiotherapie inkludiert, auch unabhängig vom sonstigen onkologischen Outcome vorteilhafter. Es bleibt abzuwarten, ob die niedrigere Rate an Fernmetastasen nach alleiniger Chemotherapie zu einem verbesserten Überleben führt [Matei, D et al. 2019].

In Abwesenheit aktueller Daten aus randomisierten Studien zum Effekt der Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben in den Stadien III bis IVA kann eine aktuelle Analyse der National Cancer Database aus 2004 bis 2016 mit 13.270 Patientinnen, die eine Polychemotherapie erhalten haben, betrachtet werden [548]. In der Cox-adjustierten Analyse des Gesamtüberlebens zeigte bei den endometrioiden Karzinomen die Hinzunahme der externen Strahlentherapie eine Verbesserung im Stadium III (HR 0,87, 95% CI 0,79-0,96, $p=0,004$), die bei Betrachtung der Subgruppen am deutlichsten im Stadium IIIC war (HR 0,84, 95% CI 0,75 – 0,95, $p=0,003$). Im Stadium IVA endometrioid war der Effekt bei kleiner Gruppengröße nicht signifikant (HR 0,38, 95% CI 0,10 – 1,41, $p=0,15$). Bei den nicht endometrioiden Karzinomen verbesserte die Hinzunahme der externen Strahlentherapie das Gesamtüberleben im Gesamtstadium III (HR 0,80, 95% CI 0,72-0,88, $p<0,0001$), insbesondere in den Untergruppen IIIB (HR 0,52 95% CI 0,32-0,86) und IIIC (HR 0,79, 95% CI 0,70 – 0,88, $p<0,0001$). Die Registerdaten sprechen somit für einen Überlebensvorteil der externen Strahlentherapie in Subgruppen des in GOG 258 betrachteten Kollektivs (für das Überlebensdaten noch nicht vorliegen), insbesondere für das Stadium IIIC endometrioid.

Sofern bei Patientinnen im Stadium III bis IVA postoperativ eine sequentielle (nicht simultane) Durchführung von Chemotherapie und Strahlentherapie erfolgt, sprechen die Ergebnisse aktueller Registerstudien für die Sequenz Chemotherapie gefolgt von Strahlentherapie. Eine Analyse der National Cancer Database der USA (2004-2014, n=5795 Patientinnen der Stadien III-IVA) betrachtete das Gesamtüberleben nach Chemotherapie gefolgt von Radiotherapie vs. der umgekehrten Sequenz. Dieses war nach 5 Jahren signifikant besser für Beginn mit Chemotherapie (80.1%) als Beginn mit Radiotherapie (73.3%, $p<0.001$) [549].

Zur kombinierten Chemo-Immuntherapie mit Carboplatin und Paclitaxel in Kombination mit Pembrolizumab, Dostarlimab, Durvalumab/Olaparib und Atezolizumab ([Kapitel 8](#)).

7.4 Kombination von perkutaner Strahlentherapie und vaginaler Brachytherapie und Kombination von systemischer Chemotherapie mit perkutaner Strahlentherapie oder vaginaler Brachytherapie in fortgeschrittenen Stadien

In Abweichung von den Empfehlungen zur Anwendung einer systemischen Chemotherapie bzw. einer simultanen Radiochemotherapie gefolgt von einer systemischen Chemotherapie nach dem PORTEC-III-Schema wurden bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumorstadien auch andere Vorgangsweisen in der Literatur beschrieben, z.B. die Kombination von perkutaner Strahlentherapie und vaginaler Brachytherapie bzw. von Chemotherapie und vaginaler Brachytherapie oder perkutaner Strahlentherapie.

7.8	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und positiven LK, Befall der uterinen Serosa, der Adnexe, der Vagina, der Blase oder des Rektums (Stadien III-IVA) kann alternativ zu einer systemischen Chemotherapie bzw. einer simultanen Radiochemotherapie gefolgt von einer systemischen Chemotherapie nach dem PORTEC-III-Schema auch eine systemische Chemotherapie in Kombination mit einer vaginalen Brachytherapie oder einer sequenziellen perkutanen Radiotherapie erfolgen.	
	Starker Konsens	

7.9	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Kombination einer Chemotherapie mit alleiniger vaginaler Brachytherapie kann die Brachytherapie nach oder zwischen den Chemotherapiegaben erfolgen.	
Evidenzlevel 3	[549]	
	Starker Konsens	

In der Studie GOG-258 führte die Kombination aus adjuvanter systemsicher Chemotherapie und sequenzieller Beckenbestrahlung zwar nicht zu einer Verbesserung der rezidivfreien Überlebensdauer, war aber erwartungsgemäß mit einer signifikanten Verbesserung der lokalen Kontrolle assoziiert (5-Jahresrate an Vaginalrezidiven 2% versus 7%; HR 0.36; 95% KI 0.16-0.82 und 5-Jahresrate an pelvinen und/oder paraaortalen Rezidiven 11% versus 20%; HR 0.43; 95% KI 0.28-0.66) [527]. Kurnit et al. untersuchten Patientinnen mit serösen EC (Stadium IA-II) und fanden einen positiven Effekt einer Brachytherapie und einer kombinierten systemischen

Chemotherapie und Brachytherapie im Vergleich zu keiner adjuvanten Therapie bzgl. des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens [550].

Eine Metaanalyse von Ao et al. wertete 14 RCTs mit 5872 Patientinnen der Stadien I-III aus und konnte zeigen, dass die Kombination aus externer Beckenbestrahlung und Chemotherapie die größten Effekte auf das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und das Auftreten von Fernmetastasen und Lokalrezidiven hat und dass die Toxizität dieser Behandlung tolerabel ist [551].

In Abwesenheit aktueller Daten aus randomisierten Studien zum Effekt der Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben in den Stadien III bis IVA kann eine Analyse der National Cancer Database aus 2004 bis 2016 mit 13.270 Patientinnen, die eine Polychemotherapie erhalten haben, betrachtet werden [548]. In der Cox-adjustierten Analyse des Gesamtüberlebens zeigte bei den endometrioiden Karzinomen die Hinzunahme der externen Strahlentherapie eine Verbesserung im Stadium III (HR 0,87, 95% CI 0,79-0,96, p=0,004), die bei Betrachtung der Subgruppen am deutlichsten im Stadium IIIC war (HR 0,84, 95% CI 0,75 – 0,95, p=0,003). Im Stadium IVA endometrioid war der Effekt bei kleiner Gruppengröße nicht signifikant (HR 0,38, 95% CI 0,10 – 1,41, p=0,15). Bei den nicht endometrioiden Karzinomen verbesserte die Hinzunahme der externen Strahlentherapie das Gesamtüberleben im Gesamtstadium III (HR 0,80, 95% CI 0,72-0,88, p<0,0001), insbesondere in den Untergruppen IIIB (HR 0,52 95% CI 0,32-0,86) und IIIC (HR 0,79, 95% CI 0,70 – 0,88, p<0,0001). Die Registerdaten sprechen somit für einen Überlebensvorteil der externen Strahlentherapie in Subgruppen des in GOG 258 betrachteten Kollektivs (für das Überlebensdaten noch nicht vorliegen), insbesondere für das Stadium IIIC endometrioid.

Sofern bei Patientinnen im Stadium III bis IVA postoperativ eine sequentielle, (nicht simultane) Durchführung von Chemotherapie und Strahlentherapie erfolgt, sprechen die Ergebnisse aktueller Registerstudien für die Sequenz Chemotherapie gefolgt von Strahlentherapie. Eine Analyse der National Cancer Database der USA (2004-2014, n=5795 Patientinnen der Stadien III-IVA) betrachtete das Gesamtüberleben nach Chemotherapie gefolgt von Radiotherapie vs. der umgekehrten Sequenz. Dieses war nach 5 Jahren signifikant besser für Beginn mit Chemotherapie (80.1%) als Beginn mit Radiotherapie (73.3%, p<0.001) [549].

7.5 Vaginale Brachytherapie als Boost bei postoperativer perkutaner Beckenbestrahlung

7.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Vorliegen von besonderen Risikofaktoren für ein vaginales Rezidiv (Stadium II oder Stadium IIIB-vaginal oder LSVI oder knappem vaginalen Resektionsrand, kann nach der postoperativen Beckenbestrahlung nach Hysterektomie eine zusätzliche vaginale Brachytherapie als Boost durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei Indikation zur externen Beckenbestrahlung soll nicht automatisch zusätzlich eine vaginale Brachytherapie durchgeführt werden. In der Studie PORTEC-1 wurde im Arm mit alleiniger externer Beckenbestrahlung (ohne zusätzliche vaginale Brachytherapie) eine vaginale Rezidivrate von nur 2,5 % nach 15 Jahren beobachtet [539].

In PORTEC-2 traten nach alleiniger Beckenbestrahlung nach 5 Jahren nur in 1,6 % vaginale Rezidive auf [540]. In Ermangelung randomisierter Studien zu Beckenbestrahlung ± vaginaler Brachytherapie wurden in einem aktuellen Review [552], 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.

7.6 Adjuvante Therapie bei Karzinosarkomen

Hintergrund

Karzinosarkome (Stadien I bis IVA mit myomatraner Invasion, kein postoperativer Resttumor) werden in der neuen ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation unter der Kategorie high-risk eingeordnet.

Zur adjuvanten Therapie in den Stadien I und II des Karzinosarkoms wurden nur wenige Studien publiziert, z.B. eine retrospektive multizentrische Fallserie von 111 Patientinnen. 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 [Cantrell, L. A. et al. 2012]. Zur Frage des „Off-Label-Use“ s. oben.

In einer Metaanalyse der Cochrane Collaboration [553], verbesserte die Kombinationstherapie aus Ifosfamid und Cisplatin bzw. Paclitaxel im Vergleich zu einer Ifosfamid-Monotherapie signifikant das PFS (HR = 0,72; CI = 0,58–0,90) und das OS (HR = 0,75; CI = 0,60–0,94). Die Nebenwirkungen waren, bis auf Übelkeit und Erbrechen (HR = 3,53; CI = 1,33–9,37), in der Kombinationsgruppe nicht signifikant unterschiedlich zu denen in der Ifosfamid-Monotherapie-Gruppe.

In einer 2022 publizierten Phase III-Studie der GOG (GOG-0261) wurde bei 637 Frauen mit Chemotherapie-naivem Karzinosarkom des Uterus (n=536) oder Karzinosarkom des Ovars (n=101) Carboplatin (AUC 6; d1, q21) und Paclitaxel (175 mg/m²; d1, q21 für 6-10 Zyklen gegen Ifosfamid (1,6 g/m²; d1-3, q21 + orales Mesna) und Paclitaxel (135 mg/m²; d1, q21) mit G-CSF-Unterstützung in jedem Zyklus geprüft (Powell MA, Filiaci VL, Hensley ML, Huang HQ, Moore KN, Tewari KS, Copeland LJ, Secord AA, Mutch DG, Santin A, Warshal DP, Spirtos NM, DiSilvestro PA, Ioffe OB, Miller DS. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel and Carboplatin Versus Paclitaxel and Ifosfamide in Patients with Carcinosarcoma of the Uterus or Ovary: An NRG Oncology Trial. J Clin Oncol. 2022 Mar 20;40(9): 968-977). Das mediane PFS betrug 16 vs. 12 Monate, das mediane OS betrug 37 vs. 29 Monate (mit Nachweis der Nicht-Unterlegenheit bzw. Überlegenheit von Carboplatin/Paclitaxel hinsichtlich PFS). Auch in den Subgruppen (ovarielles/uterines Karzinosarkom; Stadium III; vorhergehende Strahlentherapie) zeigte sich durchgehend die Nicht-Unterlegenheit bzw. Überlegenheit von Carboplatin/Paclitaxel).

7.7

Vorgehen nach Morcellierung eines Endometriumkarzinoms

Diagnose eines Endometriumkarzinoms nach Morcellement

Ein EC kann in sehr seltenen Fällen auch als Zufallsdiagnose im Rahmen einer Hysterektomie auftreten. So fanden sich z.B. in einer großen retrospektiven Analyse aus Tübingen mit 10756 Hysterektomien nur 45 Fälle von unerwarteten Malignomen (45/10756; 0.42%) [554]. 33 der 45 Fälle waren ECs, 12 waren uterine Sarkome. In 42/45 Fällen handelte es sich um Tumoren des Stadiums I, die Letalität betrug 1/33 für EC und 3/12 für uterine Sarkome.

Falls in derartigen Fällen eine Morcellierung durchgeführt wurde, kann es zu einer Tumorzellverschleppung in den Abdominalraum kommen. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 41 777 Patientinnen nach Morcellement fanden White et al. 257 (0.67%) EC [555]. In einer retrospektiven Serie von 843 Fällen von okkulten ECs nach Morcellement fanden Xu et al. keinen negativen Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben [556]. Auch von Bargen et al. fanden bei 5 Patientinnen mit EC nach Morcellement nach 42 Monaten kein Rezidiv [557]. Insgesamt kann daher bei schwacher Datenlage davon ausgegangen werden, dass ein Morcellement eines okkulten EC keinen kurzfristigen Effekt auf das Rezidivrisiko hat. Ob in derartigen Fällen eine systemische Chemotherapie, eine Strahlentherapie oder eine second-look-Laparoskopie sinnvoll sind, ist unklar und diese Interventionen können daher nicht evidenzbasiert empfohlen werden.

7.8 Vorgehen bei Nachweis von Mikrometastasen oder isolierten Tumorzellen (ITCs) in Sentinellympknoten

7.11	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Nachweis von Mikrometastasen in einem Sentinellympknoten kann eine adjuvante Therapie entsprechend den Empfehlungen für das high-risk Endometriumkarzinom nach ESGO/ESTRO-Kriterien erfolgen.	
Evidenzlevel 3	[378], [558]	
	Starker Konsens	

7.12	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Der alleinige Nachweis von isolierten Tumorzellen (ITCs) in einem Sentinellympknoten stellt aktuell keine Indikation für eine adjuvante Therapie dar.	
Evidenzlevel 3	[559], [558]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In einer großen spanischen Kohortenstudie mit 892 EC-Fällen fanden sich Lymphknotenmetasen in 108 Fällen, davon waren 22% Mikrometastasen und 23% ITCs [558]. Patientinnen mit Mikrometastasen hatten ein geringgradig schlechteres, aber nicht signifikant reduziertes Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben. Ignatov et al. fanden in einer Kohortenstudie mit 428 EC-Patientinnen 126 (29.4%) Fälle von Mikrometasen [378]. Nach 84 Monaten mittlerem Follow-Up waren im Gegensatz zu den Daten von Cabrera et al. Mikrometastasen mit einem signifikant kürzeren rezidivfreien Überleben assoziiert ($p=0.0001$) und eine adjuvante Therapie war mit einem verbesserten rezidivfreien Überleben assoziiert (HR 0.29; 95% KI 0.13-0.65).

In der bisher größten Kohortenstudie zu ITCs mit 56 527 EC-Fällen aus der National Cancer Database fanden sich ITCs in 1462 (2.6%) der Fälle [559]. Patientinnen mit ITCs hatten eine grenzwertig schlechtere Prognose als nodal negative Patientinnen (24-Monate OS 96% versus 94%; $p=0.06$) und profitierten signifikant von einer adjuvanten Therapie (Radiotherapie und/oder Chemotherapie) (24-Monate OS 100% versus 96%; $p=0.03$).

Insgesamt deutet daher die aktuelle Datenlage darauf hin, dass Mikrometastasen mit hoher Wahrscheinlichkeit und möglicherweise auch ITCs die Prognose negativ beeinflussen und eine adjuvante Therapie möglicherweise einen positiven Effekt haben könnte. Eine Diskussion der Datenlage und eine individuelle Entscheidung hinsichtlich einer adjuvanten Therapie i.S. eines, shared decision making' erscheint gerechtfertigt.

Aufgrund des geringen prognostischen Einflusses von ITCs mit einer eventuell um 2% verschlechterten Prognose erscheint eine Therapieempfehlung nicht gerechtfertigt. Unter der Annahme eines 30%-igen Therapieeffekts einer Chemotherapie würden von einer adjuvanten Chemotherapie Fall lediglich 0.6% der Patientinnen profitieren und 99.4% der Patientinnen eine unnötige Chemotherapie erhalten.

7.9

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 einen systematischen Review, der den Einsatz der Radiotherapie bei dieser Indikation sowie die Ergebnisse beschreibt [560].

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 krankheitspezifische 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.

7.10

Supportivtherapie

Bei der Durchführung von strahlentherapeutischen Maßnahmen sollen die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [561], berücksichtigt werden.

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.

7.10.1

Strahlentherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen

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

Hintergrund

Bei Patienten, die eine kombinierte Radio(chemo)therapie erhalten, wird das emetogene Risiko in der Regel durch die Chemotherapie (siehe [Kapitel 7](#)) definiert, vorbehaltlich, dass das Risiko der Strahlentherapie durch die Tumorlokalisierung höher sein sollte.

7.10.2 Lokoregionäre Nebenwirkungen

7.10.2.1 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 Butyrraten möglich (s. Fachinformation) [562]. 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), Sodium, Pentosanpolysulfat oder Metronidazol mit Kortison erfolgen. Diese Therapien werden z. B. in erfahrenen Zentren interdisziplinär (Gynäkologische Onkologie, Radioonkologie, Gastroenterologie) durchgeführt.

7.10.2.2 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 Spasmolyse (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 (= Aminothiol) zur Reduktion strahlentherapiebedingter Toxizität kann laut ASCO-Leitlinie [563], 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 [563].

7.10.2.3 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-Methanol-Harnstoff-Polykondensat zur Verfügung. Zur Wiederherstellung des physiologischen pH-Wertes der Vagina als Voraussetzung für die Wiederherstellung der physiologischen Vaginalflora werden Suppositorien mit gefriergetrockneten Kulturen des L. acidophilus eingesetzt. Darüber hinaus sind auch benzodiaminhaltige Cremes sowie Vaginalzäpfchen mit Hyaluronsäure, Vitamin A oder E und alpha-Tocopherol Azetat wirksam. (Wiezbicka et al.). Zum Einsatz östrogenhaltiger Cremes, Gele, Ovula usw.

7.10.2.4 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 [Kapitel 10.4.3](#).

7.10.2.5

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 (Vaginaldilatatoren, Bepanthentampons) ein geeignetes Instrument zur Prophylaxe der Vaginalstenose [Kapitel 8](#).

7.10.2.6

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 [Kapitel 10.1.3](#).

8 Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

8.1 Vorgehen in der Nachsorge

8.1	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 3	Es gibt keine Belege dafür, dass Nachsorgeuntersuchungen bei Frauen mit Endometriumkarzinom zu einer Verlängerung des Überlebens führen.	
	[564] , [565] , [566] , [567] , [568] , [569] , [570]	
	Starker Konsens	

8.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Eine Anamneseerhebung mit gezielter Abfrage von Symptomen und die klinische gynäkologische Untersuchung mit Spiegeleinstellung und rektovaginaler Palpationsuntersuchung sollten in den ersten 3 Jahren nach Abschluss der Primärtherapie in 3- bis 6-monatigen Abständen und in den Jahren vier und fünf halbjährlich durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.3	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bildgebende Untersuchungen, vaginale Zytologie und Tumormarkerbestimmungen sollten bei asymptomatischen und bei klinisch unauffälligen Patientinnen nicht durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 3	[565] , [566] , [570]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Nachsorge von Patientinnen mit EC dient der frühen Erkennung eines Rezidivs, das z. B. im Falle einer isolierten vaginalen Tumormanifestation mit kurativer Intention behandelt werden kann. Da Patientinnen mit EC und ihre Angehörigen mit körperlichen, psychischen, sexuellen und sozialen Belastungen konfrontiert sind, soll in der Nachsorge der Bedarf einer psychosozialen, psychoonkologischen und

sexualmedizinischen Beratung aktiv abgefragt und ggf. durch ein multiprofessionelles Team angeboten werden [Kapitel 10](#)[Kapitel 10](#)

Das EC rezidiviert in ca. 13 % aller Fälle, bei niedrigem Risiko in <3 % der Fälle [571]. Einige retrospektive Studien zeigen, dass durch organisierte Nachsorgeprogramme mehr asymptomatische als symptomatische Rezidive detektiert werden. Dies bedeutet, dass durch eine systematisierte Nachsorge, Rezidive früher identifiziert werden können als bei Frauen, die sich erst bei Symptomen wie vaginaler Blutung oder Schmerzen vorstellen. Für Patientinnen mit einem asymptomatischen Rezidiv wurden zum Teil längere Überlebenszeiten berichtet als für Patientinnen mit symptomatischem Rezidiv [568], [569], [572]. Diese aus retrospektiven Analysen gewonnenen Erkenntnisse sind die Basis für die aktuelle Nachsorgepraxis mit dem Ziel der möglichst frühen Detektion eines kurativ oder palliativ behandelbaren Rezidivs. Es ist allerdings nicht erwiesen, ob die längeren Überlebenszeiten bei Frauen mit asymptomatischem Rezidiv in den genannten Studien lediglich durch die zeitliche Vorverlegung der Rezidivdiagnose (sog. "lead time bias") oder durch eine frühzeitige und daher effizientere Therapie zu erklären ist.

Salani et al. [567] beschreiben in einer Übersichtsarbeit eine Detektionsrate für Vaginalrezidive durch die gynäkologische Untersuchung inklusive rektovaginaler Palpation von 35 % bis 68 %. Salani et al. [567] beziffern den Anteil von Frauen mit symptomatischem Rezidiv mit 41 % bis 83 %. Je nach Studie traten 68 % bis 100 % der Rezidive innerhalb der ersten drei Jahre nach dem Ende der Primärtherapie auf. Es handelte sich ca. zur Hälfte entweder um lokale Rezidive (Scheide und Becken) oder um Fernmetastasen. Andere Autoren fanden in ihren Studienkollektiven einen Anteil isolierter Scheidenrezidive von 20 % bzw. 37 % [569]. Patientinnen mit einem isolierten Vaginalrezidiv wiesen in der prospektiv-randomisierten PORTEC-1-Studie (Vergleich einer adjuvanten Beckenbestrahlung mit keiner adjuvanten Therapie beim frühen EC) eine 3-Jahres-Überlebensrate nach isoliertem Vaginalrezidiv von 73 % gegenüber 14 % im Falle eines pelvinen Rezidivs und 8 % im Falle einer Fernmetastasierung auf [564].

In der prospektiven, randomisierten, multizentrischen TOTEM-Studie [570] mit 1871 Teilnehmerinnen erhielten Patientinnen mit einem EC und niedrigem Rezidivrisiko („LoR“: FIGO 2009: Stadium IA, Differenzierungsgrad 1-2) entweder eine Tumornachsorge gemäß minimalem Schema mit ausschließlich klinisch-gynäkologischer Untersuchung, oder eine intensivierte Tumornachsorge mit einer erhöhten Untersuchungsfrequenz sowie zusätzlich einer Vaginal-Zytologie und einem Computertomogramm. Die Teilnehmerinnen mit einem hohen Rezidiv-Risiko („HighR“: FIGO 2009 Stadium IA Differenzierungsgrad 3, oder ≥ IB) wurden ebenfalls entweder minimal (klinisch-gynäkologische Untersuchung und Computertomogramm) oder intensiv nachkontrolliert (klinisch-gynäkologische Untersuchung, Tumormarker-Bestimmung, Vaginal-Zytologie und Bildgebung mit Computertomogramm und transvaginaler Sonographie). Nach einer Nachbeobachtungszeit von 69 Monaten fand sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 91% für das gesamte Kollektiv. Erwartungsgemäß war diese in der LoR-Gruppe mit 96% günstiger gegenüber dem HighR-Kollektiv mit 85%. Die unterschiedlichen Nachsorgeprotokolle beeinflussten das Überleben weder im High-Risk- noch im Low-Risk-Kollektiv. Das mediane Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose des EC und der Diagnose des Rezidivs betrug im Low-Risk-Kollektiv 23 Monate und im High-Risk-Kollektiv 12 Monate.

Die TOTEM-Studie bestätigt somit die Ergebnisse älterer, retrospektiver Untersuchungen zur Tumornachsorge beim EC, die keinen Überlebensvorteil durch

zusätzliche Bildgebung, Vaginalzytologie oder Tumormarkerbestimmungen fanden [571], [573], [566], [569], [564].

Der Ultraschall wurde in den letzten 15 Jahren nicht mehr als Instrument in der Nachsorge des Endometriumkarzinoms untersucht. Eine ältere Arbeit zeigte für die Kombination von transvaginalem und transabdominalem Ultraschall hohe Detektionsraten für symptomatische Rezidive [574]. Die Abdominalsonographie ermöglicht zudem die Diagnose eines Harnaufstaus, der als Folge eines Tumorrezidivs oder auch als Komplikation nach einer Operation oder Strahlentherapie auftreten kann.

Aktuelle Untersuchungen beschäftigen sich mit der Frage, ob beim low risk EC die Nachsorge mit reduziertem Aufwand und ohne ärztliches Personal praktiziert werden kann. Anstelle der klassischen Nachsorge werden Schulungsprogramme („cancership cancer survivorship plans“, CSP) mit digitalem Feedback angeboten [575], [576], [577], [578], [579], [580]. Diese modernen Ansätze sind unter dem Aspekt der Kostenersparnis für die Gesundheitssysteme von besonderer Relevanz. Diese Nachsorgekonzepte sind allerdings noch nicht für die Anwendung in der klinischen Praxis geeignet.

8.2 Vorgehen bei lokoregionären Rezidiven

8.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Verdacht auf ein Lokalrezidiv im Bereich der Vagina oder des kleinen Beckens oder bei Verdacht auf Fernmetastasen soll eine histologische Sicherung angestrebt werden.	
	Starker Konsens	

8.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Verdacht auf ein Vaginalrezidiv, Beckenrezidiv oder Fernmetastasierung oder nach histologischer Sicherung eines Vaginalrezidivs, eines Beckenrezidivs oder einer Fernmetastasierung soll eine Schnittbildgebung erfolgen.	
Evidenzlevel 3		
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

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

Kadkhodayan et al. [580] 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 Malignitätsverdachtet, während eine Größenabnahme ohne Therapie oder eine fehlende Größenänderung im Verlauf als Tumor-negativ gewertet wurde. Die PET-CT-Ergebnisse führten bei 22–35 % der Patientinnen zur Änderung des Therapieplans.

Eine weitere Metaanalyse bestätigt die hohe Sensitivität und Spezifität des 18F-FDG PET/CT (95 % bzw. 91 %) für die Diagnose eines EC-Rezidivs, wobei allerdings die ausgewerteten Studien überwiegend retrospektiv waren und nicht zwischen symptomatischen und asymptomatischen Rezidiven unterschieden wurde. Nicht alle Fälle wurden durch eine histologische Untersuchung überprüft [581].

Die transabdominale Sonographie ist im kleinen Becken und im Retroperitoneum u. a. aufgrund von Darmgasüberlagerungen nur eingeschränkt für die Rezidivdetektion verwendbar, während MRT und CT überlagerungsfreie Untersuchungsmethoden sind.

Zusammenfassend liegt der Stellenwert der Schnittbildgebung und insbesondere des PET-CT vor allem in der genaueren Diagnostik der Tumorausbreitung bei gesichertem Rezidiv. Dies kann zu einer Vermeidung unnötiger Rezidivoperationen beitragen bzw. den individuellen Therapieplan optimieren. Die ACR-Guideline nennt die Schnittbildgebung mittels PET-CT, MRT und CT geeignet („usually appropriate“) für die Rezidivdiagnostik des EC [171].

8.2.1 Isoliertes Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv

8.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Frauen mit einem isolierten Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv nach Endometriumkarzinom ohne vorherige Strahlentherapie im Rahmen der Primärbehandlung sollte eine kurativ intendierte Strahlentherapie, bestehend aus externer Beckenbestrahlung und Brachytherapie mit oder ohne lokale Tumorresektion, erfolgen.	
Starker Konsens		

8.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Frauen mit einem isolierten Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv nach Endometriumkarzinom mit alleiniger adjuvanter Brachytherapie im Rahmen der Primärbehandlung kann eine Strahlentherapie mit oder ohne lokale Tumorresektion mit kurativer Zielsetzung erfolgen.	
Starker Konsens		

8.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Im Falle eines Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidivs im Zustand nach externer Beckenbestrahlung mit oder ohne Brachytherapie sollte geprüft werden, ob eine erneute Strahlentherapie als externe Bestrahlung oder Brachytherapie mit oder ohne lokaler Tumorresektion in kurativer Intention möglich ist.	
Starker Konsens		

8.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Lokale Spätfolgen der Strahlentherapie sollen entsprechend der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [582] behandelt werden (Kapitel 7.10).	
Starker Konsens		

Hintergrund

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

Randomisierte Vergleichsstudien zur Überlegenheit einer der beiden Therapieoptionen liegen nicht vor. Sofern zuvor in der adjuvanten Situation keine Strahlentherapie verabreicht wurde, kann durch eine Radiotherapie eine dauerhafte Remission erreicht werden.

Im Rahmen der PORTEC-1-Studie entwickelten 32 der zuvor nicht bestrahlten Patientinnen ein isoliertes Scheidenstumpfrezidiv [583]. Davon wurden 30 Patientinnen mit kurativer Intention behandelt, von diesen 24 mit alleiniger Strahlentherapie, zwei mit alleiniger OP, drei mit OP und Strahlentherapie und eine mit Strahlen- und endokriner Therapie. Details zur Strahlentherapie (Dosis externe Beckenbestrahlung, Kombination mit Brachytherapie) wurden nicht angegeben. Die Rate an Komplettremissionen nach Salvage-Strahlentherapie und/oder Salvage-Tumorresektion betrug insgesamt 87 % (26/30). Die 5-Jahres-Überlebensrate in dieser Gruppe der adjuvant nicht bestrahlten und bei Vaginalrezidiv mit kurativer Zielsetzung behandelten Patientinnen betrug 65 %.

Vargo et al. [584] 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. [585] untersuchten ein Kollektiv von 31 strahlennaiven Patientinnen mit isoliertem Scheidenrezidiv. Bei 26 Patientinnen, die eine Strahlentherapie erhielten, betrug die 2-Jahres-Progressionsrate 40 % gegenüber 0 % bei 5 Patientinnen, die mittels Tumorresektion behandelt wurden. Jereczek-Fossa et al. [586] 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. [587] 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 Probandenzahl ist die Evidenzlage jedoch sehr niedrig.

Die Kombination einer Hochdosis-Brachytherapie mit Teletherapie (mittlere EQD2-Dosis von 68,3 Gray) erzielte bei 30 Patientinnen mit isoliertem vaginalen EC-Rezidiv ohne vorherige adjuvante Radiotherapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 77 % und eine krebspezifische 5-Jahres-Überlebensrate von 83 % [588].

8.3 Operative Therapie des Rezidivs

8.10	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Sofern eine komplette Resektion des Rezidivtumors erreichbar scheint und die Schnittbildgebung keinen Hinweis auf eine Fernmetastasierung ergeben hat, sollte eine operative Therapie des Endometriumkarzinom-Rezidivs durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	
8.11	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Eine operative Zytoreduktion bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom kann im Falle einer resttumorfreien Operation zu einer Verbesserung der Überlebensdauer, der Überlebensrate und des progressionsfreien Überlebens führen.	
Evidenzlevel 3	[523], [589]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zur Operation des EC-Rezidivs liegen keine prospektiv-randomisierten Studien vor. Meta-Analysen von Kohortenstudien sowie systematische Übersichtsarbeiten haben die Effektivität der operativen Therapie des EC-Rezidivs untersucht [590], [589].

Barlin et al. [523] konnten 2010 in einer Meta-Analyse von 14 Kohorten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem EC ($n = 672$) zeigen, dass das Gesamtüberleben der untersuchten Kohorten umso höher war, je höher der Anteil an operierten Patientinnen war. Darüber hinaus bewirkte jeder 10 %-ige Zuwachs von makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen eine durchschnittliche Verbesserung des Gesamtüberlebens von 9,3 Monaten ($p = 0,04$).

Moukarzel et al. zeigten in einer retrospektiven, monozentrischen Kohortenstudie an 376 Patientinnen mit EC-Rezidiv, dass nach Zytoreduktion das progressionsfreie Intervall signifikant länger und das Gesamtüberleben signifikant höher war als nach Radiotherapie oder Chemotherapie. Die operative Zytoreduktion war in dieser Kohorte ein unabhängiger Prädiktor [JYP3] für das Gesamtüberleben [589].

Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2022, bestehend aus 11 Arbeiten mit 1146 EC-Patientinnen [591], untersuchte die operative Therapie des EC-Rezidivs. Hiervon verglichen 4 Arbeiten die operative Therapie als Teil eines multimodalen Therapiekonzepts mit nicht-operativen Therapieformen (Chemo-, Radio-, Radiochemo- und hormonelle Therapie). Sieben weitere Studien untersuchten EC-Patientinnen, die eine operative Therapie in Kombination mit nicht-operativen Therapien erhielten. Die

systemische Übersichtsarbeit umfasste sowohl lokoregionale Rezidive als auch Fernmetastasen. Von den 1146 untersuchten Patienten wurde bei 717 eine zytoreduktive Operation durchgeführt. Die operativ therapierte Patientengruppe wies ein signifikant längeres Überleben auf. Auch das progressionsfreie Überleben war signifikant verlängert. Eine optimale Zytoreduktion konnte in bis zu 75 % der Fälle erzielt werden. Die Komplikationsraten variierten zwischen 14 und 42 % und umfassten vor allem Clavien-Dindo 1- und 2-Komplikationen.

Das EC metastasiert und rezidiviert typischerweise lokal im Becken oder in den pelvinen und paraaortalen Lymphknoten (50 %), sowie peritoneal (28 %) oder in der Lunge (20- 25 %). Seltener treten Leber- (7 %) oder Milz-Metastasen (1 %) auf. Extraabdominale Lymphknotenmetastasen (hauptsächlich supraclavikulär) haben eine niedrige Prävalenz (0.4 – 1 %). Die Prävalenz für Knochenmetastasen liegt zwischen 4 und 7 %. Hirnmetastasen des EC sind mit einer Inzidenz von <1 % aller Rezidive seltene Ereignisse [592]. Zur Rolle der Metastasenchirurgie liegen beim EC wenige Studien vor [593], [594], [595]. Im Jahr 2020 erfolgte durch Guo et al. eine Datenbank-Analyse von 730 Patienten mit einem extra-abdominal metastasierten EC. Ein verlängertes Überleben wurde für operativ resezierte Metastasen der Lunge (23 vs. 9 Monate, $p < 0.01$) und der Knochen (19 vs. 8 Monate, $p = 0.15$) festgestellt [593]. Basarir et al. beschreiben in einer Fallserie von 14 operierten Patienten mit Knochenmetastasen ein medianes Überleben von 61 Monaten [594]. In einem Review über die operative Therapie von Leber-, Lungen- und Hirnmetastasen verschiedener gynäkologischer Malignitäten resümieren Tangjitungamol et al., dass diese in selektierten Fällen ein verlängertes Überleben erzielt [595]. Die Indikation zur operativen Therapie von nicht-lokoregionären Metastasen, sei es extra-/ oder intra-abdominal, kann unter Balancierung des Allgemeinzustandes und der Möglichkeit einer vollständigen Resektion eine therapeutische Option sein.

8.4 Medikamentöse Therapie des Rezidivs bzw. primär fortgeschrittenen Situation

8.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Eine Systemtherapie soll bei Frauen mit lokal nicht therapiertbarem Endometriumkarzinom-Rezidiv oder bei Fernmetastasierung durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 1	[531], [532]	
	Starker Konsens	

8.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad 0	Die Überlegenheit eines bestimmten Chemotherapieregimes bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom ist nicht erwiesen. Als äquieffektive Substanzen zur chemotherapeutischen Therapie eines fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinom haben sich die Kombinationen Carboplatin/Paclitaxel und Doxorubicin/Cisplatin/Paclitaxel erwiesen. Aufgrund der besseren Verträglichkeit soll Carboplatin (AUC 6) mit Paclitaxel (175 mg/m ²) verwendet werden.	
Evidenzlevel 3	[531], [532]	
	Starker Konsens	

8.14	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom soll bei Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie eine kombinierte Immun- und Multikinase-Inhibitortherapie mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) und Lenvatinib (20 mg p.o. 1 x tgl.) durchgeführt werden, insbesondere im Falle eines mikrosatelliten-stabilen/mismatch-repair funktionellen Rezidivs. Die hohe Toxizität ist zu beachten.	
Evidenzlevel 1	[596], [597]	
	Starker Konsens	

8.15	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-instabilem/mismatch-repair-defizientem Tumorgewebe (MSI-H oder dMMR) kann nach einer Vorbehandlung durch eine platinbasierte Chemotherapie eine Immuntherapie mit Dostarlimab oder mit Pembrolizumab durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 1	[597]	
	Starker Konsens	

8.16	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder primär fortgeschrittenem, nicht tumorfrei resektablem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-stabilem/mismatch-repair-profizientem Tumorgewebe (MSS, MSI-L oder pMMR) ohne platinhaltige Vortherapie bzw. mit einem Chemotherapie-freien Intervall >12 Monate soll eine platinbasierte Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 5 oder 6) und Paclitaxel (175 mg/m ²) in Kombination mit einer Immuntherapie mit Durvalumab (1120 mg, d1, q21) durchgeführt werden, im Fall des Ansprechens gefolgt von Durvalumab (1500 mg, d1, q28) und Olaparib (300 mg 2 x 1 tgl.) in der Erhaltung.	
Evidenzlevel 1	[534]	
	Starker Konsens	

8.17	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder primär fortgeschrittenem, nicht tumorfrei resektablem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-instabilem/mismatch-repair-defizientem Tumorgewebe (MSI-H oder dMMR) ohne platinhaltige Vortherapie, bez. mit einem Chemotherapie-freien Intervall > 12 Monate soll eine platinbasierte Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m ²) in Kombination mit einer Immuntherapie mit Durvalumab (1120 mg, d1, q21), im Fall des Ansprechens gefolgt von Durvalumab (1500 mg, d1, q28) durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 1	[534]	
	Starker Konsens	

8.18	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder primär fortgeschrittenem, nicht tumorfrei resektablem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-instabilem/mismatch-repair-defizientem Tumorgewebe (MSI-H oder dMMR) ohne platinhaltige Vortherapie, bez. mit einem Chemotherapie-freien Intervall > 6 Monate, bzw. >12 Monate, soll eine platinbasierte Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m ²) in Kombination mit einer Immuntherapie mit Dostarlimab (4 Zyklen 500 mg i.v. d1, q21 gefolgt von 1000 mg i.v. d1, q6w als Erhaltungstherapie) oder mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 während der Chemotherapie und 400 mg i.v. d1, q42 als Erhaltungstherapie) durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 1	[531], [532]	
	Starker Konsens	

8.19	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder primär fortgeschrittenem, nicht tumorfrei resektablem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-stabilem/mismatch-repair-profizientem Tumorgewebe (MSI-L oder pMMR) ohne platinhaltige Vortherapie bzw. mit einem Chemotherapie-freien Intervall > 6 Monate, bzw. >12 Monate, sollte eine platinbasierte Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m ²) in Kombination mit einer Immuntherapie mit Dostarlimab (4 Zyklen 500 mg i.v. d1, q21 gefolgt von 1000 mg i.v. d1, q42 als Erhaltungstherapie) oder mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 während der Chemotherapie und 400 mg i.v. d1, q42 als Erhaltungstherapie) durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 1	[531], [532]	
	Starker Konsens	



8.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder rezidiviertem serösem Endometriumkarzinom mit her2/neu-Überexpression kann eine systemische Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m ²) kombiniert mit Trastuzumab (8 mg/kg als Erstdosis, gefolgt von 6 mg/kg als Erhaltungstherapie) durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 2	[243]	
	Starker Konsens	

8.21	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Es gibt keinen Beleg dafür, dass eine endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer oder der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt.	

8.22	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Eine endokrine Therapie mit MPA (200-250 mg/d) oder MGA (160 mg/d) oder Tamoxifen (20 mg/d oder 40 mg/d) oder eine Kombination aus Tamoxifen und MPA/MGA kann bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 3	[598], [599], [447], [22], [600]	
	Starker Konsens	

8.23	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 3	Bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom führt eine endokrine Therapie mit MPA oder Tamoxifen zu höheren Ansprechraten, wenn eine Progesteronrezeptorexpression oder eine Östrogenrezeptorexpression oder eine gut bis mittelgradige Differenzierung (G1/G2) des Tumors nachweisbar sind.	
	[22], [598], [447], [601]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Systemische Chemotherapie und Chemo-Immuntherapie

Die Systemtherapie des rezidierten EC hat sich in den vergangenen Jahren deutlich weiterentwickelt. Zunächst wurde ein neuer Standard für die Chemotherapie etabliert. In einer prospektiv-randomisierten Phase III-Studie an 1381 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidierten EC wurden die beiden Regime Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 mg/m²) q1, d21 x 7 sowie Doxorubicin (45 mg/m²; d1), Cisplatin (50 mg/m²; d1), Paclitaxel (160 mg/m²; d2) + Granulocyte Colony-Stimulating Factor (GCSF) verglichen [529]. Es zeigten sich eine Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben und eine bessere Verträglichkeit für das Regime Carboplatin/Paclitaxel.

Weiterhin wurde das Überleben nach dem Rezidiv eines EC durch die Ausrichtung zielgerichteter Therapien auf molekulare Marker signifikant verbessert. Einen wesentlichen Beitrag dazu haben – ähnlich wie bei anderen Tumorentitäten – immunologische Ansätze geleistet. Das EC und insbesondere die Varianten mit einer Mismatch Repair-Defizienz (dMMR) und/oder einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) sind „mutationsfreudige“ Tumore mit vermehrter Expression von Antigenen, wodurch sie eine Angriffsfläche für immuntherapeutische Ansätze im Allgemeinen und für Immun-Checkpoint-Inhibitoren im Speziellen bieten [602]. Etwa 13 % bis 30 % der EC-Rezidive zeigen eine Mismatch Repair-Defizienz (dMMR) und/oder eine Mikrosatelliteninstabilität [309].

In der tumorentitätsübergreifenden KEYNOTE-158-Studie mit 49 Patientinnen mit EC-Rezidiv und dMMR oder MSI-H erreichte eine Pembrolizumab-Monotherapie eine Ansprechrate von 57 % und eine Rate an komplettem Ansprechen von 16 % (8/49 Patientinnen) [603]. 3/49 Patientinnen zeigten eine Grad-4-Toxizität (Guillain-Barré-Syndrom, Leberfunktionsstörung, Neutropenie). In der Garnet-Studie, einer ebenfalls nicht randomisierten Phase 1-Untersuchung mit einem PD-1 gerichteten Antikörper, wurden 71 Patienten mit dMMR/MSI-H EC behandelt. Im Zustand nach einer platinhaltigen Chemotherapie wurde Dostarlimab im Sinne einer intravenösen Monotherapie in der Dosierung 500 mg i.v. d1, q21 über 4 Zyklen, danach mit 1000mg i.v. q42 behandelt. In einer vorläufigen Auswertung der Daten zu Wirksamkeit und Toxizität wurde nach einem mittleren Follow-up von 27,6 Monaten eine Ansprechrate von 45 % gefunden [604]. Die Autoren hoben die langanhaltende Wirksamkeit bei den „Respondern“ und eine akzeptable Toxizität hervor mit nur 1,9 % Therapieabbrüchen durch therapiebedingte, schwere Nebenwirkungen. Eine weitere Phase 2 Studie untersuchte den PD-L1 gerichteten Antikörper Avelumab beim EC-Rezidiv und fand praktisch keine klinische Wirkung bei den Tumoren ohne Mikrosatelliteninstabilität. Unter den 15 Fällen mit dMMR/MSI-H wurden 3 Partialremissionen und eine Komplettremission beobachtet [605].

Da der Großteil der EC-Rezidive jedoch keine Mikrosatelliteninstabilität aufweist und sich bei diesen eine Monotherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor als wenig wirksam erwiesen hat, wurde die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib, einem oralen Multikinase-Inhibitor, in der KEYNOTE-146-Studie untersucht [606].

Bei 94 Patientinnen mit MMR-profizientem (d.h. nicht dMMR) EC-Rezidiv oder primär fortgeschrittenem EC erreichte die Kombinationstherapie eine Ansprechrate von 36 %. Allerdings wurden in 69 % der Fälle Grad 3-/4-Toxizitäten beobachtet und 2 Todesfälle als therapiebedingt eingestuft.

Die akzeptable Abbruchrate von 17,7 % konnte nur durch eine hohe Rate an Dosisreduktionen erreicht werden.

Diese Ergebnisse konnten in der randomisierten Phase III-Studie KEYNOTE-775 bestätigt werden. Hier wurde die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib (LEN+PEMBRO) gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (Treatment of Physician's Choice: TPC, Doxorubicin oder Paclitaxel) untersucht. Das Kollektiv bestand aus 827 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasiertem EC, von denen zwei Drittel MMR-profizient war. Als duale primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) definiert [606].

Für LEN+PEMBRO konnte sowohl in der pMMR-Population (N=697) als auch in der Gesamtpopulation (pMMR- und dMMR- Population, N=827) eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens gegenüber der Chemotherapie gezeigt werden [pMMR-Population: 17,4 vs. 12,0 Monate (HR=0,68; P<0,001); Gesamtpopulation: 18,3 vs. 11,4 Monate (HR=0,62; P<0,001)]. Auch beim medianen PFS zeigte sich ein Vorteil für LEN+PEMBRO sowohl in der pMMR- [6,6 vs. 3,8 Monate (HR=0,60; P<0,001)] als auch in der Gesamtpopulation [7,2 vs. 3,8 Monate (HR = 0,56; P<0,001)].

Das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie entsprach dem bekannten Profil aus den Vorläuferstudien [607]. In einem Update wurden kürzlich die Daten der Primär-Analyse zu Wirksamkeit und Toxizität bestätigt. Unter LEN+PEMBRO wurden in 39,2%

≥ Grad 3 Bluthochdruck beobachtet (3). Die Kombination LEN+PEMBRO stellt also hohe Ansprüche an das Toxizitätsmanagement. Die prospektiv evaluierte Patientinnen-Zufriedenheit unterschied sich in den beiden Armen jedoch nicht quantitativ sondern nur qualitativ: Die Lebensqualität verschlechterte sich unter LEN+PEMBRO durch Appetitminderung, Durchfall und Schmerzen, unter TPC hingegen durch Haarverlust und Kurzatmigkeit [597].

Die Chemo-Immuntherapie ist offensichtlich auch in der 1st-line-Therapie des fortgeschrittenen und rezidierten EC wirksam. So wurde in der ENGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY-Studie, kurz RUBY-Studie, einer internationalen Multicenterstudie, bei Patientinnen mit histologisch oder zytologisch gesichertem primär fortgeschrittenem EC (FIGO 2019 Stadium III und IV) oder EC-Erstrezidiv ohne kurative Behandlungsoption die Effektivität einer Chemo-Immuntherapie geprüft [531]. Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt sein: Im Stadium IIIA, IIIB und IIIC1 musste postoperativ eine messbare Läsion vorliegen (außer bei seröser, klarzelliger, oder Karzinosarkom-Histologie), im Stadium IIIC2 und IV musste keine messbare Läsion vorliegen. Im Falle eines Rezidivs musste nach einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie ein Mindestzeitraum von 6 Monaten bis zur Diagnose des Rezidivs vorliegen. In einem plazebokontrollierten Studienaufbau mit 1:1-Randomisierung wurden die Probandinnen entweder mit 6 Zyklen Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m²) alle 3 Wochen (Standardarm) oder 6 Zyklen Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m²) alle 3 Wochen und Dostarlimab in der Dosierung 500 mg i.v. alle 3 Wochen während der Chemotherapie und 1000 mg i.v. alle 6 Wochen für bis zu 3 Jahre (experimenteller Arm) behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben.

Ergebnisse der ENGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY-Studie

Die Hinzunahme von Dostarlimab zur Standard-Chemotherapie führte zu einer

- signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation,
- signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in der Subgruppe der dMMR/MSI-high-Tumoren und einer
- signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens in der Subgruppe mit pMMR/MSI-low-Tumoren.

In der Intention-To-Treat-Analyse der Gesamtpopulation betrug die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens nach 24 Monaten 36% im Dostarlimab-Arm im Vergleich zu 18% im Standardarm (HR 0.64; 95% Konfidenzintervall [KI] 0.51-0.80; P<0.001). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten betrug 71% (Dostarlimab-Arm) im Vergleich zu 56% (Standardarm) (HR 0.64; 95% KI 0.46-0.87; P=0.0021).

In der vordefinierten Subpopulation mit dMMR/MSI-high-Tumoren war der therapeutische Effekt von Dostarlimab noch beeindruckender. Konkret betrug das progressionsfreie Überleben nach 24 Monaten 61% im Dostarlimab-Arm gegenüber lediglich 15% im Standard-Arm (HR 0.28; 95% KI 0.16-0.50; P<0.001). Das Gesamtüberleben nach 24 Monaten betrug 83% im Dostarlimab-Arm versus 58% im Standard-Arm (HR 0.30; 95% KI 0.13-0.70).

Beeindruckend sind auch die Ergebnisse in der Subpopulation mit pMMR/MSI-low-Tumoren, bei denen ein deutlich geringerer oder kein Effekt erwartet wurde. In dieser Gruppe zeigte sich ebenfalls ein signifikanter und klinisch relevanter Effekt. Konkret betrug die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten 28% im Dostarlimab-Arm gegenüber lediglich 18% im Standardarm (HR 0.76; 95% KI 0.59-0.98). Auch das Gesamtüberleben war in der Dostarlimab-Gruppe besser (67% versus 55%), verfehlte aber knapp die statistische Signifikanz (HR 0.73; 95% KI 0.52-1.02).

In einer weiteren, internationalen und zeitgleich zu „Ruby“ publizierten Multicenter-Studie (NRG-GY018) wurden 816 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem EC (FIGO 2019 Stadium III und IV A/B) oder EC-Erstrezidiv untersucht [532]. Alle histologischen Subtypen außer Karzinosarkomen waren zugelassen. Im Falle eines EC-Rezidivs musste nach einer vorangegangenen Chemotherapie ein Mindestzeitraum von 12 Monaten vorliegen. In einem plazebokontrollierten Studienaufbau mit 3: 1-Stratifizierung (n=591 [pMMR] versus n=225 [dMMR]) und nachfolgender 1: 1-Randomisierung wurden die Probandinnen entweder mit 6 Zyklen Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m²) alle 3 Wochen (Standardarm) oder 6 Zyklen Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m²) alle 3 Wochen und Pembrolizumab in der Dosierung 200 mg i.v. alle 3 Wochen während der Chemotherapie und 400 mg i.v. alle 6 Wochen bis zum Erreichen von Progression/Tod/intolerabler Toxizität (experimenteller Arm) behandelt (Tabelle 15). Die Chemotherapie (Carboplatin/Paclitaxel) konnte im Falle eines Ansprechens auf maximal 10 Zyklen erweitert werden. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Insgesamt wurden 816 Patientinnen (225 mit dMMR-Tumoren und 591 mit pMMR-Tumoren) eingeschlossen und randomisiert (112 dMMR + 295 pMMR im Pembrolizumab-Arm versus 113 dMMR + 296 pMMR im Standard-Arm).

Ergebnisse der NRG-GY018-Studie

Die Ergebnisse der NRG-GY018-Studie sind ebenso wie der Ergebnisse der RUBY-Studie beeindruckend. Die Hinzunahme von Pembrolizumab zur Standard-Chemotherapie führte zu einer

- signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens in der Gruppe der dMMR-Tumoren und einer
- signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens in der Gruppe der pMMR-Tumoren.

In der Intention-To-Treat-Analyse der dMMR-Population reduzierte die Hinzunahme von Pembrolizumab die Wahrscheinlichkeit einer Progression nach 12 Monaten um 70%. Das progressionsfreie Überleben betrug 74% im Pembrolizumab-Arm versus 38% im Standardarm (HR 0.30; 95% KI 0.19-0.48). Auch in der pMMR-Population verbesserte die Hinzunahme von Pembrolizumab die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens nach 7.9 Monaten. Die mittlere Dauer des progressionsfreien Überlebens betrug 13.1 Monate im Pembrolizumab-Arm versus 8.7 Monate im Standard-Arm (HR 0.54; 95% KI 0.41-0.71; P<0.001).

Daten zum Gesamtüberleben liegen in der Vollpublikation noch nicht vor, finden sich jedoch in den zusätzlichen Anhängen ("Supplementary Files") der Publikation. Diese zeigen eine vorläufige Einschätzung für die dMMR- und die pMMR-Population, wobei sich die 95%-Konfidenzintervalle der Überlebenskurven überschneiden und aktuell noch kein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens zu sehen

ist. Zur endgültigen Einschätzung sind weitere Studienauswertungen nach einer längeren Nachbeobachtungszeit abzuwarten.

Eine weitere Therapieoption für das aEC oder rEC ergibt sich seit der prospektiven dreiarmigen Duo-E-Studie, in der 780 Patientinnen entweder im Standardarm eine CT, in einem experimentellen Arm die CT mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Durvalumab (zunächst parallel zur CT und dann als Erhaltungstherapie) und im zweiten experimentellen Arm die CT + Durvalumab und zusätzlich den PARP-Inhibitor Olaparib (als Erhaltungstherapie) erhielten [534].

In der Gesamtauswertung (unabhängig von MMR- und BRCA-Status) führte der Arm mit Durvalumab (während Chemotherapie + Erhaltung) gegenüber dem Kontrollarm (Carboplatin AUC 5 oder 6/Paclitaxel 175 mg/m²) zu einem kurzen, aber signifikanten PFS-Vorteil (10.2 vs. 9.6 Monate, p=0.003). Der Arm mit Durvalumab + Olaparib als Erhaltungstherapie nach Chemotherapie + Durvalumab war der effektivste Arm mit einem signifikanten und klinisch relevanten PFS-Vorteil (15.1 vs. 9.6 Monate, <0.0001). Was das Gesamtüberleben betrifft, war auch nur dieser Arm signifikant besser als der Kontrollarm (p=0.003), nicht aber der Durvalumab-Arm (p=0.1) (S. 289). In der Subgruppenanalyse nach MMR-Status zeigte sich bzgl. des progressionsfreien Überlebens in der dMMR-Gruppe kein Unterschied zwischen dem Durvalumab-Arm und dem Durvalumab+Olaparib-Arm. In der Gruppe pMMR zeigte sich hingegen ein deutlicher PFS-Unterschied zwischen Durvalumab + Olaparib und Durvalumab alleine (15.0 versus 9.9. Monate). In der PD-L1-positiven Subgruppe zeigte sich der größte Effekt von Durvalumab + Olaparib versus Durvalumab alleine (20.8 versus 11.3 Monate), hingegen kein Unterschied zwischen den Armen in der PD-L1-negativen Subgruppe (S. 294). Das Sicherheitsprofil zeigte eine erhöhte Toxizität durch die beiden experimentellen Arme mit G3/4-Anämie bis zu 24%, Dosisreduktionen bei etwa 20% der Patientinnen und Therapieabbrüchen in bis zu 3%.

Duo-E zeigt in der Erstlinientherapie die Wirksamkeit eines weiteren Checkpointinhibitors beim dMMR/MSI-H-EC und eröffnet mit der Sequenz Chemotherapie+Durvalumab > Durvalumab+Olaparib eine neue Therapieoption für die schwierige Gruppe des pMMR/MSI-L-EC. Die Kombination Lenvatinib/Pembrolizumab hingegen eignet sich nach Meinung der Autoren aufgrund der höheren Toxizität lediglich für das Kollektiv mit rezidiviertem/primär fortgeschrittenen und pMMR/MSI-L-EC mit multipler chemotherapeutischer Vorbehandlung bzw. Progress innerhalb von <12 Monaten nach platinhaltiger Chemotherapie und sollte nach Meinung der Autoren auf diese Subgruppe fokussiert werden.

Eine weiteres Immuntherapeutikum für primär fortgeschrittene und rezidierte EC stellt Atezolizumab dar. In der Attend-Studie wurden 551 Frauen mit primär fortgeschrittenem oder rezidiertem EC eingeschlossen [533].

Die kombinierte Chemoimmuntherapie führte nach 1,5 Jahren Nachbeobachtungszeit zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (38.7 vs. 30.2 Monate; p=0.048) und des progressionsfreien Überlebens (10.1 vs. 8.9 Monate; p=0.02). Laut derzeit vorliegenden Informationen wird Atezolizumab in der Therapie des EC nicht zugelassen werden.

Trastuzumab bei EC-Rezidiv mit her2/neu-Überexpression

Etwa 30 % aller serösen EC überexprimieren her2/neu und weisen damit ein "actionable target" für eine zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab auf. In einer randomisierten Phase II-Studie mit 61 Probandinnen mit serösem EC (FIGO-Stadium III/IV oder Rezidiv) und her2/neu-Überexpression führte eine Therapie mit Trastuzumab während und nach Carboplatin/Paclitaxel zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (8,0 Monate vs. 12,9 Monate) und des Gesamtüberlebens (24,4 Monate vs. 29,6 Monate [\[243\]](#)).

Probandinnen mit FIGO-Stadium III/IV profitierten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens, Probandinnen mit Rezidiv nur hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens.

Off Label Use – Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation

Bei der Anwendung der Substanzen Trastuzumab sowie Pembrolizumab und Dostarlimab bei Frauen mit EC-Rezidiv handelt es sich zum Teil um einen Off-label-Use (Stand bei Drucklegung der Leitlinie). Dies muss bei Aufklärung und Therapiedurchführung (Einzelfallprüfung durch den Medizinischen Dienst) berücksichtigt werden.

Endokrine Therapie

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

In einer systematischen Literaturanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2010 konnten 6 randomisierte Studien zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität der endokrinen Therapie bei Frauen mit primär fortgeschrittenem EC oder Rezidiv nach EC identifiziert werden [\[600\]](#). In keiner der untersuchten Studien wurde die endokrinen Therapie mit einer systemischen Chemotherapie oder „Best Supportive Care“ verglichen. Hoch dosiertes MPA (1000 mg/d) war überraschenderweise gegenüber niedriger dosiertem MPA (200 mg/d) mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko und einem verkürzten progressionsfreien Intervall assoziiert. Eine Hormonersatztherapie zusätzlich zu einer Chemotherapie oder Radiotherapie brachte keinen Vorteil. Auch eine Kombination aus Tamoxifen und Megestrolacetat führte zu keinem Vorteil gegenüber Megestrolacetat alleine.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit werden für Tamoxifen Ansprechraten zwischen 10 % und 53 % angegeben, für eine Kombinationstherapie mit Tamoxifen und einem Gestagen zwischen 19 % und 58 % [\[22\]](#).

Die Autoren weisen darauf hin, dass die Ansprechraten durch Selektion von Patientinnen mit gut oder mittelgradig differenzierten endometrioiden Adenokarzinomen mit Progesteron- und/oder Östrogenrezeptorexpression gesteigert werden können.

In einem systematischen Review mit einer Meta-Analyse von 39 retrospektiven Studien zur endokrinen Therapie des EC beschreiben Ethier et al. in der Erstlinien-Behandlung eine Ansprechraten (ORR) des rezidivierten EC auf Gestagene und Tamoxifen bzw. auf die Kombination derselben von 21 %. Aromatase-Inhibitoren

erreichten eine ORR von 8 %. Das Ansprechen war signifikant höher bei positiven Hormonrezeptoren und low-grade Karzinomen. Eine Einschränkung der Meta-Analyse ist die fehlende Standardisierung der Hormonrezeptorbestimmung. Jerzak et al. verweisen auf unterschiedliche Ansprechraten des EC auf die endokrine Therapie in Abhängigkeit von verschiedenen Isoformen der Hormonrezeptoren [599].

Da sich die biologischen Eigenschaften des Tumors im Laufe der Progression verändern können, erscheint eine erneute Untersuchung der Rezeptoren und des Gradings am Rezidivgewebe sinnvoll.

Die endokrine Therapie ist aufgrund der wenigen Nebenwirkungen bei älteren und multimorbidem EC-Patientinnen eine erwägenswerte Alternative zu einer Chemotherapie. Die Entscheidung zur Durchführung einer endokrinen Therapie kann daher unter Berücksichtigung individueller Entscheidungskriterien und mit dem Hinweis auf die gute Verträglichkeit getroffen werden.

Ähnlich wie beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom wurden beim fortgeschrittenen EC zielgerichtete Therapien zur Inhibition des PI3K/AKT/mTOR-Signalweges und der Cyclin abhängigen Kinasen untersucht [608].

Tabelle 17: Therapieoptionen bei primär fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom

Indikation	Therapie
Operabilität, keine Fernmetastasen	Operative Therapie- Zytoreduktion
pMMR + Ansprechen auf Carboplatin/Paclitaxel + Durvalumab	Carboplatin/Paclitaxel + Durvalumab gefolgt von Durvalumab + Olaparib (Erhaltung)
dMMR + Ansprechen auf Carboplatin/Paclitaxel + Durvalumab	Carboplatin/Paclitaxel + Durvalumab gefolgt von Durvalumab (Erhaltung)
Vorbehandlung mit Carboplatin/Paclitaxel und pMMR	Lenvatinib + Pembrolizumab
dMMR oder pMMR („kann“)	Pembrolizumab
dMMR oder pMMR („kann“)	Carboplatin/Paclitaxel + Dostarlimab gefolgt von Dostarlimab (Erhaltung)
her2/neu Überexpression	Carboplatin/Paclitaxel + Pembrolizumab gefolgt von Pembrolizumab (Erhaltung)
individualisierte Indikation	Carboplatin/Paclitaxel + Trastuzumab
dMMR	Medroxyprogesteronazetat (MPA) oder Megestrolazetat (MAG)
	Carboplatin/Paclitaxel + Atezolizumab (aktuell keine Zulassung)

8.5 Postaktinische Veränderungen im Bestrahlungsfeld

8.5.1 Vaginalatrophie

8.24	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Symptome einer Vaginalatrophie bei Patientinnen nach Therapie eines Endometriumkarzinoms sollen primär mit inerten Gleitgelen oder Cremes behandelt werden.	
Evidenzlevel 3	[609]	
Starker Konsens		

Hintergrund

Die perkutane Radiotherapie des kleinen Beckens und die Brachytherapie im Rahmen der Behandlung des EC können zu akuten (Mukositis, Ulzeration, Nekrosebildungen, Zystitis, Proktitis) und chronischen postaktinischen Veränderungen im Strahlenfeld (atrophe Vaginitis, Teleangiekasien, Vaginalstenosen, Verkürzung/Obliteration der Vagina, Fistelbildungen, Urethrastruktur) führen [610]. Dadurch kann es zu erheblichen Funktionsstörungen kommen (vaginales Trockenheitsgefühl, Dyspareunie, postkoitale Blutungen, Drang- und Belastungsharninkontinenz) und damit zu einer Beeinträchtigung der Sexualität und der Lebensqualität. Therapeutisch kommen antiseptische Vaginalspülungen, inerte Gleitgele und Cremes, lokal und systemisch verabreichte Östrogene, Vaginaldilatatoren, hyperbare Sauerstoffbehandlungen und operative Maßnahmen mit einem CO2-Laser in Betracht.

Wegen diesbezüglich nicht aussagekräftiger Daten kann eine Erhöhung des Rezidivrisikos durch eine lokale Östrogenanwendung nach behandeltem Endometriumkarzinom nicht ausgeschlossen werden ; [611]; [612]; [613]. Deshalb werden zur Erstlinienbehandlung der Symptome einer atrophen Vaginitis nicht-östrogenhaltige Gleitgele /Scheidenzäpfchen (auf Wasser-, Glyzerin-, Silikon- oder Hyaluronsäure-Basis mit Vitamin A oder E oder alpha Tokopherol) und/oder Befeuchtungscremes empfohlen [614], [609]. PH-stabilisierte Präparate mit einem pH-Wert von 4 bis 4,5 (Milchsäure) haben sich bei Brustkrebspatientinnen zur Behandlung der atrophen Vaginitis als besonders wirksam erwiesen [615].

Zur CO2-Laser Behandlung nach gynäkologischen Karzinomen liegen bisher nur Daten aus einer Pilotstudie vor [616].

8.5.2 Lokale Östrogenbehandlung

8.25	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Eine lokale Östrogenbehandlung nach Primärtherapie eines Endometriumkarzinoms kann, nach nicht zufriedenstellender Behandlung mit inerten Gleitgelen oder Cremes, erwogen werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Der günstige Einfluss lokaler Östrogene auf Kontaktblutungen und Dyspareunie nach Radiotherapie der Vagina konnte bereits 1971 durch Pitkin et al. [617] gezeigt werden, wobei es sich um Patientinnen nach Zervixkarzinom gehandelt hatte. In einer Metaanalyse konnte die Rehabilitation der Sexualfunktion nach Radiotherapie des kleinen Beckens durch die lokale und systemische Östrogenanwendung bestätigt werden [618]. Hintz et al. [619] wiesen andererseits nach, dass lokal verabreichte Östrogene durch die bestrahlte Vaginalhaut resorbiert und somit systemisch wirksam werden können. Dabei scheint die transvaginale Resorption der Östrogene nach der Radiotherapie deutlich langsamer zu erfolgen [620].

In diversen retrospektiven Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien konnte weder für die lokale (vaginale) Verwendung von Östrogenen [613] noch für die systemische Hormonsubstitutionstherapie (hormone replacement therapy = HRT) eine erhöhte Rezidivrate beim EC der Stadien I und II nachgewiesen werden (Zusammenstellung der Studien bei [611]; [621]; [612]). Dennoch erscheint die Datenlage insgesamt zu schwach, um für die lokale und die systemische Hormonanwendung eine Unbedenklichkeit hinsichtlich des onkologischen Risikos auszusprechen. Die Autoren der Cochrane-Analyse zur systemischen HRT nach EC empfahlen ein individualisiertes Vorgehen unter Berücksichtigung der Symptome/Präferenzen der Patientin. Der Grund dafür lag in der ungenügenden Evidenz hinsichtlich des möglichen Nutzens oder der potentiellen Risiken einer Östrogenbehandlung nach der Primärtherapie eines EC im FIGO-Stadium I. Über den Einfluss einer HRT bei Patientinnen nach Behandlung höherer Tumorstadien des EC fanden sich in der Literatur keinerlei Angaben [622].

Bei Patientinnen nach Therapie eines EC mit durch Östrogenmangel bedingten oder postaktinischen Beschwerden der Vagina soll vor Anwendung lokaler Östrogene das möglicherweise erhöhte Rezidivrisiko gegenüber den Vorteilen der Hormonanwendung abgewogen und im Sinne eines „informed consent“ mit der Patientin besprochen werden. Eine juristisch belastbare Dokumentation wird empfohlen (s. auch S3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen“, 01/2020, DGGG, OEGG, SGGG, AWMF-Registernummer 015/062, [Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, AWMF et al. 2009]). Auch das NCCN-Panel rät zur Vorsicht bei der HRT nach der Primärtherapie von Patientinnen mit EC und empfiehlt die Restriktion auf Frühstadien mit niedrigem Rezidivrisiko sowie einen Behandlungsbeginn erst 6 bis 12 Monate nach dem Ende der Primärtherapie [186].

8.5.3 Behandlung und Prophylaxe von Vaginalstenosen

8.26	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Vaginaldilatatoren können zur Behandlung und Prophylaxe von Vaginalstenosen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom nach Beendigung der Radiotherapie und Abklingen der akuten Strahlenfolgen eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

Postaktinische Beschwerden im Vaginalbereich traten im Rahmen der PORTEC-2-Studie in 35 % nach Brachytherapie und in 17 % nach perkutaner Radiotherapie des kleinen Beckens auf [623]. Das Risiko für das Auftreten einer klinisch relevanten Spättoxizität (Vaginalstenose) ist von radioonkologischen Faktoren (Strahlendosis, Dosisfraktionierung, bestrahltes Volumen) und von tumorspezifischen (Tumorlokalisierung, Tumorvolumen) und patientenspezifischen Gegebenheiten (Alter, Nikotinabusus, gleichzeitig verabreichte Chemotherapie) abhängig. In einer Literaturübersicht von Morris L. et al. variierte die Häufigkeit der Vaginalstenose nach Bestrahlung zwischen 1,25 und 88% [610].

Zur Vermeidung dieser Komplikation werden häufig Vaginaldilatatoren angewendet und zusammen mit Gleitgel 2 bis 4 Wochen nach der Radiotherapie als Expertenkonsens empfohlen [624], [625]. Allerdings gibt es nur eine eingeschränkte Evidenz für den Nutzen der Vaginaldilatatoren. So fanden Miles T. et al. in der 2014 publizierten Cochrane-Analyse zur Behandlung von Frauen mit Vaginaldilatatoren nach pelviner Radiotherapie keine Studie, die den Kriterien der Auswertbarkeit einer Metaanalyse zum Thema entsprach [624]. Auch in neueren Arbeiten konnte die Anwendung von Dilatatoren nach der Radiotherapie funktionell einschränkende Vaginalstenosen bei 2/3 der Patientinnen nicht verhindern [626], [627], [628], [629]. Zur Objektivierung der Wirksamkeit der Dilatatoren wurde u.a. die Länge und Breite der Scheide gemessen und im Verlauf dokumentiert. Aus 2 aktuellen prospektiven Studien wird deutlich, dass die mangelnde Compliance für die regelmäßige Anwendung der Dilatatoren der limitierende Faktor für die Wirksamkeit dieser präventiven und therapeutischen Maßnahme ist [628], [629].

In der Literatur finden sich Berichte über die Behandlung der vulvo-vaginalen Atrophie mittels CO2-Laser in der Postmenopause (bbb), nach antihormoneller Therapie [630], respektive nach lokaler Radiotherapie. In einigen kleinen, nicht randomisierten Studien wurde ein therapeutischer Effekt der Laserbehandlung beschrieben [631]. In 2 randomisierten, doppelt blinden und Sham-Operation kontrollierten Studien [632], [630] konnte durch eine CO2-Laserbehandlung keine Verbesserung der Symptomatik einer vulvo-vaginalen Atrophie nachgewiesen werden. Derzeit gibt es keinen

Nachweis einer Wirksamkeit einer lokalen CO₂-Lasertherapie im Bereich der Vagina bei Frauen mit EC-Rezidiv.

8.6 Palliative Strahlentherapie

8.27	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Als Palliativmaßnahme bei vaginaler Blutung oder Schmerzen durch ein Scheidenstumpf- oder Beckenwand-Rezidiv kann eine Strahlentherapie mit niedriger Gesamtdosis auch nach früherer Strahlentherapie eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei der Durchführung von medikamentösen und/oder strahlentherapeutischen Maßnahmen sollen die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [561] 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“, [633].

9 Hereditäre Endometriumkarzinome

9.1 Einleitung

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

Die überwiegende Anzahl der hereditären EC tritt im Rahmen eines Lynch-Syndroms (LS)/erblichen Darmkrebses ohne Polyposis (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, HNPCC) auf. Auch beim Cowden-Syndrom (CS) bzw. PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom (PHTS) ist ein deutlich erhöhtes Risiko für das EC bekannt.

Anlageträgerinnen dieser ETS haben im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung ein 6-20-fach erhöhtes EC-Risiko (s. Tabelle 18). Daneben existieren einige weitere, ETS, die sehr selten sind bzw. bei denen die Höhe des Risikos für ein EC noch nicht abschließend geklärt ist. Hierzu zählen insbesondere die MUTYH-assozierte-Polyposis (MAP), die Polymerase-Proofreading-assozierte Polyposis (PPAP) und das NTHL1-assozierte Tumorsyndrom.

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

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

9.2 Erbliche Tumorsyndrome mit erhöhtem Endometriumkarzinomrisiko

9.1	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 3	Die erblichen Tumorsyndrome (ETS) mit einem gesicherten, deutlich erhöhten Endometriumkarzinomrisiko sind das Lynch-Syndrom (erblicher Darmkrebs ohne Polyposis, HNPCC) und das Cowden-Syndrom (CS) bzw. PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom (PHTS). Anlageträger dieser ETS haben auch ein erhöhtes Risiko für andere syndromspezifische intestinale und extraintestinale, gut- und bösartige Tumoren.	
	[634]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Derzeit ist bei mindestens zwei ETS (LS, CS) von einem erhöhten Lebenszeitrisiko für ein EC auszugehen [635], [636], [637]. Details bezüglich der Tumorrisken, ursächlichen Gene und Mutationsdetektionsraten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 18: Tumorrisken und Mutationsdetektionsraten

	Lynch-Syndrom (LS)	Cowden-Syndrom (CS)
Erbgang	Autosomal-dominant	Autosomal-dominant
Ursächliche Gene	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM	PTEN
Häufigkeit Allgemeinbevölkerung	1: 279-370 [638], , [639]	1: 200.000? [640]
Häufigkeit in unselektierten Endometriumkarzinom-Kohorten	ca. 3 % [641],	< 0,5 %
Häufigkeit bei Endometriumkarzinom unter 50 Jahre	ca. 10 %	
Endometriumkarzinom unteres Uterinsegment	14–30 %	

	Lynch-Syndrom (LS)	Cowden-Syndrom (CS)
Mutationsspektrum LS- assoziierter Endometriumkarzinome	ca. 15 %, ca. 25 %, ca. 50 %, ca. 10 % für MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 [642],	
Lebenszeitrisiko Endometriumkarzinom bis 70. Lebensjahr (Allgemeinbevölkerung etwa 2,6 %)	bis 75 LJ. MLH1 ca. 40 %, MSH2 ca. 50 %, MSH6 ca. 40 %, PMS2 ca. 15 % [643],	Bis 70. LJ 20-30 % [644], [645]
Mittleres Erkrankungsalter LS-/ CS-assoziierter Endometriumkarzinome (Jahre)	Insgesamt: 50 Jahre MLH1: 44 (29-54), MSH2: 50 (36-66) MSH6: 55 (26-69), PMS2: 57 (44-69) [646], , , [634]	48-53 [647],
Metachrones Karzinom nach Endometriumkarzinom-Diagnose	10 Jahre: 25 %, 15 Jahre: 50 %, 20 Jahre: > 50 % , , [648]	
Endometrioider Typ	ca. 60-85 %	ca. 85 %
Sonstige Leittumore/ Tumorspektrum	Kolorektales Karzinom, Duodenalkarzinom, Magenkarzinom, Ovarialkarzinom, Hirntumore, Urothelkarzinome	Schilddrüsenkarzinom, Brustkrebs, Nierenkrebs, Hirntumore, Hauttumore

Das durch Keimbahnmutationen in den Mismatch-Repair (MMR)-Genen verursachte Lynch-Syndrom (LS) ist eines der häufigsten erblichen Tumorsyndrome (ETS) [649], [650], [651]. In unselektierten Fallserien von EC beträgt der Anteil LS-assozierter EC 2-4 % [652], [653], bei Frauen mit EC < 50 Jahren 9-10 % [648], [654], [646], [327]. 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 EC oder ein kolorektales Karzinom [655] ein hohes Risiko metachroner Karzinome nach initialer EC-Diagnose [656], [657], [658]. Das EC tritt bei LS-Anlageträgerinnen etwa gleich häufig oder häufiger auf als das kolorektale Karzinom; in 50-70 % sogar vor dem kolorektalen Karzinom („Sentinel“-Karzinom) [659], [660].

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 [312], [661], [662].

Es gibt keine Daten, die nahelegen, dass ein manifestes (symptomatisches) EC bei Frauen mit genetischer Disposition mittels eines anderen Algorithmus oder anderer Verfahren diagnostiziert werden sollte als bei Frauen ohne genetische Disposition [663], [664], [169], [665].

9.3 Risikofeststellung

9.2	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Ein wichtiges Instrument zur Erfassung eines genetisch bedingten erhöhten Endometriumkarzinomrisikos ist die ärztlich erhobene Eigen- und Familienanamnese unter Berücksichtigung spezieller klinischer Kriterien (beim Lynch-Syndrom: Amsterdam I/II-, revidierte Bethesda-Kriterien).	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Risikofeststellung erfolgt in der Regel über das ärztliche Anamnesegespräch und/ oder den molekular-pathologischen bzw. histopathologischen Tumorbefund. Hierbei ist die nicht organzentrierte Erfassung der Familiengeschichte relevant, da bei den meisten ETS mit erhöhtem EC-Risiko ein breites Tumorspektrum besteht.

Die klinische Verdachtsdiagnose eines ETS wird anhand bestimmter, syndromspezifischer klinischer Kriterien gestellt (z. B. GeneReviews [666]). Für das LS wurden spezielle klinische Kriterien definiert, die Amsterdam I/II-Kriterien (AK) und die revidierten Bethesda-Kriterien (BK) [667], [668], [669].

Die Erfassung von Risikopersonen kann durch die Verwendung standardisierter Fragebögen – z. B. im Rahmen der mit 35 Jahren angebotenen Check-up-Untersuchung und der regelmäßigen Vorstellungen zur gynäkologischen Krebsfrüherkennung – gesteigert werden. Für die zertifizierten gynäkologischen Krebszentren der DKG wurde ein entsprechender Fragebogen bzw. eine Checkliste entwickelt (<https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html>).

Alternativ ist das Vorliegen eines HNPCC-typischen molekular-pathologischen Befundes bzw. histopathologische Befund entscheidend, d.h. der Ausfall eines DNA-Mismatch-Reparatur-Proteins in der immunhistochemischen Expressionsanalyse und / oder das Vorliegen einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) mittels Mikrosatelliten-Analyse als funktionelles Korrelat einer eingeschränkten DNA-Mismatch-Reparatur,

ggf., gefolgt von der Untersuchung der Methylierung des MLH1-Promotors (Diagnosealgorithmus siehe unten).

9.4 Vorgehen bei Verdacht auf Vorliegen einer erblichen Form des Endometriumkarzinoms

9.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Verdacht auf eine erbliche Form des Endometriumkarzinoms sollte die Patientin in einem zertifizierten gynäkologischen Krebszentrum oder einem Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen vorgestellt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Diagnose eines ETS hat erhebliche Konsequenzen für die Patienten und ihre Familien. Expertise hinsichtlich der spezifischen Besonderheiten der einzelnen Krankheitsbilder (Differenzialdiagnose, Tumorspektrum, Identifizierung von Risikopersonen, prädiktive Testung, spezifische Therapie und Vorsorge) und eine multidisziplinäre Betreuung besteht insbesondere in Zentren, die eine größere Patientenzahl betreuen und mit den komplexen diagnostischen Algorithmen und logistischen Anforderungen vertraut sind.

Zur Verbesserung der diagnostischen und therapeutischen Situation sind die wissenschaftliche Begleitforschung und Therapiestudien an ausreichend großen Patientenkollektiven wichtig, die häufig nur in spezialisierten Zentren vorhanden sind. Studien zeigten, dass die Versorgung und Prognose von Familien mit einem ETS durch die Anbindung an spezialisierte Zentren verbessert werden kann [670], [671], [672]. Besteht V. a. eines der o. g. ETS, sollte der Patientin und ihren erstgradig verwandten Angehörigen deshalb die Vorstellung in einem Zentrum für ETS angeboten werden [312].

9.5 Psychosoziale Beratungs- und Betreuungsmöglichkeiten

9.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bereits erkrankte Personen, Anlageträger und noch nicht getestete Personen (Risikopersonen) aus Familien mit einem hereditären Tumorsyndrom sollten auf Möglichkeit und Nutzen einer psychosozialen Beratung und Betreuung hingewiesen werden.	
	Konsens	

Hintergrund

AnlageträgerInnen im Sinne der Empfehlungen sind Personen mit nachgewiesener pathogener Keimbahnmutation in einem der ursächlichen Gene. Risikopersonen sind Verwandte von gesicherten AnlageträgerInnen bis zum Ausschluss einer familiären Mutation. Bei klinisch hochgradigem Verdacht auf ein ETS sind die PatientInnen und ihre Verwandten auch dann als Risikopersonen zu betrachten, wenn in der Familie bisher keine ursächliche Keimbahnmutation identifiziert werden konnte.

Die Diagnose eines manifesten ETS, das Wissen um ein deutlich erhöhtes Krebsrisiko oder der definitive Nachweis der Anlageträgerschaft können bei den Betroffenen und ihren Angehörigen mit einer Vielzahl psychosozialer Stressfaktoren einhergehen. Entsprechende Untersuchungen wurden insbesondere beim LS durchgeführt [673], [674], [675], [676], [677], [678], [679], [680], [681]. Die prädiktive Testung Minderjähriger geht zusätzlich mit spezifischen Herausforderungen wie fehlender eigener Entscheidungsfähigkeit und eingeschränktem Verständnis von Sinn und Konsequenzen der Testung einher [682], [683], [684].

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 [312] (siehe auch Kapitel 10, Psychoonkologische Aspekte, Patientinnenaufklärung, Palliativversorgung, Rehabilitation, Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation).

Bereits erkrankte Personen, nachgewiesene Anlageträger und Risikopersonen sollten deshalb durch den sie behandelnden Arzt auf das Angebot einer psychosozialen Beratung hingewiesen werden.

9.6 Abklärung der klinischen Verdachtsdiagnose

9.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	<p>Bei mindestens einem erfüllten revidierten Bethesda-Kriterium soll am Tumorgewebe eine weiterführende (molekular-)pathologische Untersuchung hinsichtlich Lynch-Syndrom-typischer Veränderungen erfolgen.</p> <p>Hierzu zählen die Untersuchung der immunhistochemischen Expression der DNA-Mismatch-Reparatur-Proteine, die Mikrosatelliten-Analyse sowie ggf. die Untersuchung der Methylierung des MLH1-Promotors.</p>	
Evidenzlevel 3	[634]	
	Starker Konsens	

9.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Wird bei der routinemäßig durchgeführten Untersuchung auf MMR-Defizienz (immunhistochemische Untersuchung der MMR-Gene oder Mikrosatelliten-Analyse) ein verdächtiger Befund erhoben, soll eine Aufklärung und ggf. Beratung nach Gendiagnostikgesetz hinsichtlich einer diagnostischen genetischen Untersuchung auf Lynch Syndrom angeboten werden.	
Evidenzlevel 3	[634]	
	Starker Konsens	

9.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	<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. weiterführenden Diagnostik eine Aufklärung und ggf. genetische Beratung zur diagnostischen genetischen Untersuchung in einem Zentrum für familiäre Tumorerkrankungen mit entsprechender Expertise angeboten werden.</p>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ein Algorithmus zur weiteren Abklärung der klinischen Verdachtsdiagnose LS ist in der Abbildung unten dargestellt. Erste Hinweise für einen DNA-MMR-Defekt gibt die immunhistochemische Untersuchung (IHC) der MMR-Proteine MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 im Tumorgewebe. Diese sollte im Rahmen der routinemäßigen histopathologischen Befundung bereits erfolgt sein oder stellt den ersten Schritt zur Abklärung einer Erblichkeit im Screeningverfahren dar, wenn die klinischen Kriterien (AK oder revidierte BK) erfüllt sind. Bei einem unauffälligen oder unklaren Befund sollte bei Vorliegen einer familiären Belastung ergänzend eine Mikrosatelliten-Analyse (MSA) in der Tumor-DNA durchgeführt werden [685], [686], S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom.62.0.html\[312\]](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom.62.0.html[312]).

Bei Vorliegen der klinischen Kriterien und eines auffälligen Befundes in der Untersuchung des Tumorgewebes besteht weiterhin der klinische Verdacht auf ein LS, auch wenn nachfolgend keine Keimbahnmutation nachgewiesen wird.

Ein IHC-Ausfall oder eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) und damit ein Hinweis auf ein LS lässt sich bei 23–35 % unselektierter EC nachweisen. Bei EC mit einem MLH1- und PMS2-Ausfall in der IHC sollte zusätzlich eine Methylierungsanalyse des MLH1-Promoters erfolgen, nicht aber eine BRAF-Analyse, um nicht erbliche EC zu identifizieren [687], [652], [653], [660], [646], [634], [688], [689], [690], [691]. In unselektierten EC mit auffälligem IHC- und/oder MSI-Befund und ausgeschlossener MLH1-Promoter-Methylierung (bei MLH1/PMS2-Ausfall) findet sich eine MMR-Mutation (Mutationsdetektionsrate, PPV) in 36–42 % [653], [652], [660], [634], bei einer Altersgrenze von < 60 oder < 70 Jahren in 46–70 %. Von 1336 Patientinnen mit primärem EC in den PORTEC-Studien hatten 410 eine auffällige MMR-Immunhistochemie oder MSI-Analyse. Von diesen hatten 36 (9.5 %) eine MMR-Keimbahnmutation. Über 70 % der MMR-defizienten EC beruhten auf einer Methylierung. 18 % wurden auf somatische Mutationen im Tumor zurückgeführt [692]. Der positive molekularpathologische Befund des Tumorgewebes hat somit einen hohen PPV für den Nachweis eines LS-assoziierten EC.

Die Initiierung einer Keimbahndiagnostik bei einer bereits erkrankten Person (diagnostische genetische Untersuchung) erfolgt nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung des Patienten durch den betreuenden Arzt / Ärztin entsprechend den Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes (GenDG). Diese Aufklärung darf jeder approbierte Arzt (m/w/d) vornehmen.

In seltenen Fällen können dem EC andere, zum Teil sehr seltene erbliche Formen zugrunde liegen (siehe oben), die auf Keimbahnmutationen anderer Gene beruhen (insbesondere POLE, POLD1, MUTYH, NTHL1) [693]. Aufgrund der Seltenheit und der begrenzten Datenlage sollte eine gezielte Keimbahnanalyse derzeit bei entsprechend auffälliger Eigen- und/oder Familienanamnese einer Indikationsstellung in hierfür spezialisierten Zentren auf der Basis der phänotypischen Charakteristika vorbehalten sein.

Die beste Screeningstrategie und Zielgruppe zur Identifizierung LS-assozierter EC wurde während der letzten Jahre in fünf Kohortenstudien untersucht [652], [653], [660], [646], [651], [634], [694], die jeweils eine größere Zahl (118–702) unselektierter EC eingeschlossen haben (insgesamt 1.715 Fälle).

Hierbei zeigte sich übereinstimmend, dass ein erheblicher Teil der LS-assoziierten EC (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 EC (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 EC oder bei allen Fällen unter einer bestimmten Altersgrenze (< 60 Jahre oder < 70 Jahre) [652], [653], [660], [634].

Nach der größten Studie beträgt die Mutationsdetektionsrate (positiver prädiktiver Wert, PPV) des MSA/IHC-Screenings zur Identifizierung von LS-assoziierten EC 46 %, wenn die Mutationssuche bei allen unselektierten EC-Fällen < 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 [652]. Bei auffälligem Befund sollte daher eine Abklärung nach den Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes angeboten werden.

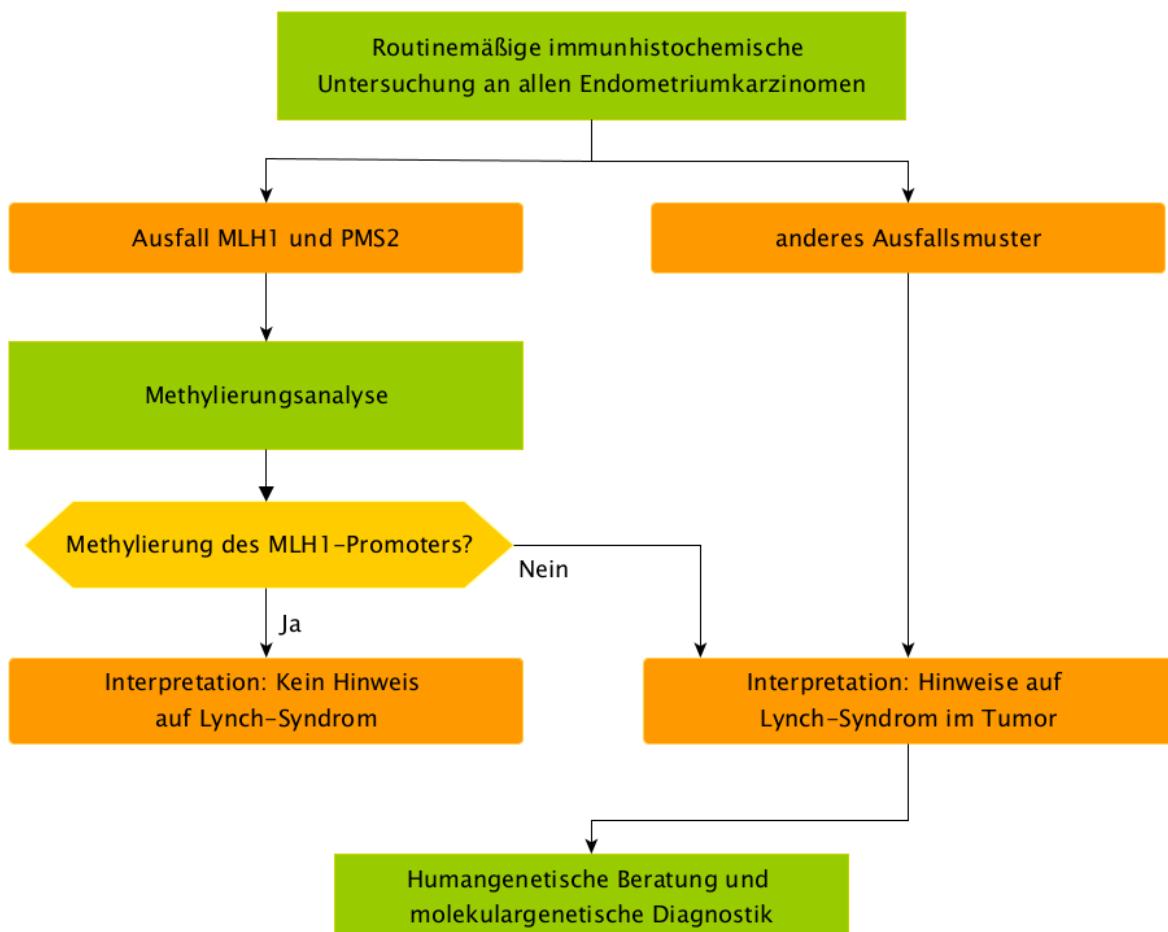


Abbildung 11: Ablauf der MMR-Diagnostik bei auffälligem Befund in der immunhistochemischen oder molekular-pathologischen Untersuchung

9.6.1 Suche nach Keimbahnmutationen

9.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
A	Besteht aufgrund einer auffälligen Immunhistochemie bzw. molekular-pathologischen Untersuchung (Ausfall von MMR-Proteinen) oder hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) der Hinweis auf eine MMR-Defizienz und der Verdacht auf ein Lynch-Syndrom, soll der erkrankten Person eine Aufklärung und ggf. genetische Beratung zur Keimbahnmutationsanalyse, in dem wahrscheinlich betroffenen MMR-Gen(en) angeboten werden.	
3	[634]	
Starker Konsens		

Hintergrund

Die Identifizierung einer pathogenen Keimbahnmutation bei einem erkrankten Patienten (Indexpatient der Familie) dient der Diagnosesicherung und ermöglicht die prädiktive genetische Testung von Familienangehörigen (Risikopersonen). Die genetische Diagnostik soll nach den Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen der Bundesärztekammer [695] und dem Gendiagnostikgesetz [682] erfolgen. Spätestens beim Nachweis einer Mutation soll der Patientin eine humangenetische Beratung durch einen Facharzt (m/w/d) für Humangenetik oder einem Facharzt (m/w/d), der sich in seinem Fachgebiet dafür qualifiziert hat, angeboten werden.

Aufgrund der geringen Prävalenz finden sich ein CS und einige andere ETS mit einem erhöhten Risiko für das Endometriumkarzinom nur sehr selten unter unselektierten EC-Fällen (siehe HGT 8.7). Eine gezielte Mutationssuche in den relevanten Genen sollte deshalb nur erfolgen, wenn sich in der Eigen- und Familienanamnese ein spezifischer Verdacht auf eines dieser ETS ergibt.

9.6.2 Vorgehen bei fehlendem oder nicht sicherem Mutationsnachweis

Hintergrund

Der Mutationsnachweis gelingt bei einer klinisch gestellten Verdachtsdiagnose nicht immer. Dies kann methodenbedingt sein oder auf einer unzutreffenden klinischen Diagnose beruhen. Durch einen fehlenden Mutationsnachweis kann eine Verdachtsdiagnose deshalb nicht ausgeschlossen werden [695].

Bei klinisch hochgradigem Verdacht auf ein ETS sind die PatientInnen und ihre erstgradig Verwandten somit auch bei fehlendem Mutationsnachweis als Risikopersonen zu betrachten. Besteht bei einer Patientin oder einem Patienten ein molekulargenetisch gesichertes ETS, sind die erstgradig Verwandten bis zum Ausschluss der familiären Mutation als Risikopersonen zu betrachten. Dies sind bei autosomal-rezessiven ETS insbesondere die Geschwister des Indexpatienten.

9.7 Vorgehen bei Risikopersonen für Lynch- oder Cowden-Syndrom

9.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Sobald die ursächliche Mutation in der Familie bekannt ist, soll die Patientin darauf hingewiesen werden, Familienangehörige über das erhöhte Risiko und die Möglichkeiten einer genetischen Beratung und (prädiktiven) genetischen Untersuchung zu informieren.	
	Starker Konsens	
9.10	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Wenn die familiäre Mutation bei einer Risikoperson ausgeschlossen wurde, gelten die allgemeinen Krebsfrüherkennungsmaßnahmen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Aufgrund des meist autosomal-dominanten Erbgangs haben erstgradig Verwandte von Betroffenen ein 50 % iges Risiko, die genetische Disposition geerbt zu haben und somit ebenfalls das hohe Tumorrisko zu tragen. Deshalb ist die Information der Familienangehörigen, die aufgrund des Erbganges als Anlageträger in Betracht kommen, über dieses Risiko und die Möglichkeit einer humangenetischen Beratung und Risikominderung durch Vorsorge-/Früherkennungsuntersuchungen wichtig (S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom_62.0.html) [312], (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>) [696]. Da die Information in der Regel nur über die Patientin selbst an ihre Angehörigen herangetragen werden kann, ist es wichtig, sie über die Konsequenzen ihrer Befunde für ihre Angehörigen und die damit verbundene Verantwortung aufzuklären. Dies ist vom Arzt zu dokumentieren.

Die bei einer Indexperson identifizierte genetische Veränderung soll nach den allgemein anerkannten Standards zur Klassifikation genetischer Befunde bewertet werden [697]. Dabei wird ein 5-Klassensystem verwendet, bei dem Klasse 1-3 Mutationen keine klinischen Konsequenzen nach sich ziehen. Problematisch sind hierbei Klasse 3 Befunde, d.h. Varianten unklarer Signifikanz (variants of unknown significance, VUS), die derzeit hinsichtlich ihrer krankheitsverursachenden Relevanz nicht eingeordnet werden können. Die PatientInnen sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Bedeutung vieler unklarer Varianten zukünftig durch eine bessere Datenlage wahrscheinlich geklärt werden kann und daher eine erneute Beratung sinnvoll sein kann.

Eine prädiktive Testung ist in der Regel nur möglich, wenn in der Familie bei einem bereits erkrankten Mitglied eine zweifelsfrei pathogene Keimbahnmutation (familiäre Mutation) nachgewiesen wurde (Klasse 4 oder 5 Mutation). Die prädiktive Testung darf nach GenDG nur nach Aufklärung und Beratung durch FachärztInnen für Humangenetik oder andere ÄrztInnen, die sich beim Erwerb ihrer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben, erfolgen (S2k-Leitlinie „Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung“), Version 2011, wird aktuell überarbeitet, AWMF-Registernummer: 078/015, [\[478072 et al. 2011\]](#).

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 Tumorrisko auszugehen ist (S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, [\[312\]](#), [\[695\]](#)).

9.8 Primärprävention der Risikogruppe

9.11	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Eine gesonderte Empfehlung zur Primärprävention durch diätetische Maßnahmen oder Chemoprävention im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung kann aufgrund fehlender Daten für die genannten Risikogruppen nicht gegeben werden.	
Starker Konsens		

Hintergrund

Generell können die für die Allgemeinbevölkerung geltenden Empfehlungen zur Primärprävention (s. [Kapitel 3](#), Statements 3.16 und 3.17) auch für die Angehörigen der Risikogruppen übernommen werden. Eine gesonderte Empfehlung zur Primärprävention durch diätetische Maßnahmen oder Chemoprävention im Vergleich zur Normalbevölkerung kann aufgrund fehlender Daten nicht gegeben werden.

Bei Lynch-Syndrom konnte ein protektiver Effekt für das Auftreten eines Kolonkarzinoms durch die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) über mehrere Jahre bereits in Studien belegt werden [\[698\]](#). Allerdings läuft die Studie zur Bestimmung der geeigneten Dosis derzeit noch. Langzeitbeobachtungen der Patienten geben aktuell Hinweise darauf, dass auch das Risiko für andere Tumorentitäten (unter anderem das Endometriumkarzinom) durch die ASS-Einnahme verringert werden kann. Derzeit reichen die Daten jedoch noch nicht aus, um eine entsprechende Empfehlung zu formulieren.

9.9 Endometriumkarzinomscreening bei Lynch- und Cowden-Syndrom-Patientinnen

9.12	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 4	Bisher wurde für keine Screening-Methode zur Früherkennung des Endometriumkarzinoms für Lynch-Syndrom- und Cowden-Syndrom-Patientinnen eine Lebensverlängerung nachgewiesen. Aus den begrenzten Daten lassen sich daher keine Empfehlungen für oder gegen eine spezielle Screening-Untersuchung zur Früherkennung des Endometriumkarzinoms bei Lynch-Syndrom- oder Cowden-Syndrom-Patientinnen ableiten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Anlageträgerinnen für ein LS oder ein CS haben ein deutlich erhöhtes EC-Risiko und erkranken im Durchschnitt etwa 10 Jahre früher als Patientinnen mit sporadischem EC (s. Tabelle 22). Insbesondere bei LS-Patientinnen werden deshalb Ansätze zur frühzeitigen Diagnose des EC erprobt – wie die Aufklärung über mögliche Frühsymptome und verschiedene Screeningstrategien [699], [700].

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 EC bei LS-Patientinnen - insbesondere prä- und perimenopausal – ungeeignet ist [701], [702], [700]. In einer weiteren Studie (175 LS-Patientinnen, 759 Personenjahre) wurden mittels TVU und Endometriumbiopsie (EB) 4 der 14 diagnostizierten EC durch TVU gefunden, 8 erst durch die EB [703]. Durch EB wurden zusätzlich 14 potenziell prämaligne Endometriumhyperplasien entdeckt.

Die Ergebnisse von 3 prospektiven EC-Screeningstudien fallen unterschiedlich aus; alle Studien weisen allerdings, relativ kleine Fallzahlen und kurze Beobachtungszeiten auf. Bei 58 LS-Patientinnen wurden mittels TVU und EB 2 EC diagnostiziert, die im TVU erkannt wurden [704]. In einer Studie bei 41 LS-Patientinnen mittels jährlichem TVU, ambulanter Hysteroskopie und EB wurde die Hälfte der EC bzw. prämalignen Läsionen durch den TVU nicht erfasst, die zusätzliche EB steigerte die Sensitivität somit entscheidend [705].

In einer dritten Studie bei 75 LS-Patientinnen bzw. Risikopersonen (300 Personenjahre) fanden sich 6 prämaligne Läsionen und ein EC, die alle mittels TVU diagnostiziert wurden [706].

Der Stellenwert des EC-Screenings ist damit weiterhin ungeklärt, da eine verbesserte Überlebensrate unter regelmäßiger Überwachung bislang nicht nachgewiesen wurde. Dies liegt u. a. an der ohnehin guten Prognose (5-Jahres-Überlebensrate 98% [707] und der Notwendigkeit langfristiger prospektiver Datenerhebungen zum Nachweis

eines Überlebensvorteils, deren Ergebnisse noch ausstehen. Auch die Tatsache, dass die EB mit der Pipelle-Methode in Deutschland nach wie vor wenig verbreitet ist und sich LS-Patientinnen häufig für eine prophylaktische Hysterektomie entscheiden, trägt zur schlechten Datenlage bei.

9.9.1 Syndromspezifische Früherkennungsuntersuchungen bei Patienten oder Risikopersonen für Lynch- oder Cowden-Syndrom

9.13	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Patienten und Risikopersonen mit Lynch-Syndrom oder Cowden-Syndrom sollen aufgrund des breiten Tumorspektrums syndromspezifische Früherkennungsuntersuchungen, insbesondere Koloskopien, empfohlen werden. Detaillierte Hinweise finden sich in den entsprechenden Leitlinien.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bezüglich der kompletten Früherkennungsempfehlungen wird auf die entsprechenden Leitlinien verwiesen: S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, [\[312\]](#), [\[661\]](#), [\[662\]](#).

9.10 Vorgehen bei Lynch- und Cowden-Syndrom-Anlageträgerinnen

9.14	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Lynch-Syndrom- und Cowden-Syndrom-Anlageträgerinnen soll eine Beratung über die Vor- und Nachteile einer prophylaktischen totalen Hysterektomie nach Abschluss der Familienplanung und Lynch-Syndrom-Patientinnen ggf. zusätzlich eine Beratung über eine beidseitige Adnexextirpation angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine retrospektive Untersuchung zeigte nach prophylaktischer Hysterektomie einen deutlichen Rückgang der EC-Inzidenz bei LS-Mutationsträgerinnen [\[708\]](#). Es fehlen aber weiterhin belastbare Belege aus prospektiven Untersuchungen über Nutzen und Schaden der prophylaktischen Hysterektomie. Insbesondere bei einer aus anderer Indikation anstehenden Laparatomie 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 EC mit entsprechenden Risiken vermieden werden kann (S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, [\[312\]](#), [\[170\]](#)).

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 Adnexexstirpation dar. Das Risiko für ein Ovarialkarzinom ist beim LS erhöht, insbesondere bei Vorliegen einer MSH2 / 15%-47% oder MLH1 (11%-38%) Mutation. Es werden allerdings günstigere Tumorstadien diagnostiziert, d.h. rund 65% der Tumoren weisen eine Figo I/II Stadium auf [709], [707].

Die 5 Jahres-Überlebensrate liegt bei 89% [707], [710], [Seppälä, T et al. 2017]. Auch schwankt das Erkrankungsalter je nach dem betroffenen Gen stark, so ist bei Mutationsträgerinnen im PMS2 Gen keine erhöhte Ovarialkarzinominszidenz gefunden worden [707]. Dies ist insbesondere für die Familienplanung zu berücksichtigen. Eine generelle Empfehlung zur prophylaktischen Ovarektomie beim LS kann daher nicht gegeben werden. Vielmehr muss die individuelle Risikosituation betrachtet werden.

Neue Daten erlauben eine spezifische Beratung, wann und ob überhaupt bei den verschiedenen pathogenen Mutationen in der MMR-Genen eine prophylaktische Hysterektomie und eine Ovarektomie sinnvoll sein könnten [711].

Um den Betroffenen eine nicht-direktive Entscheidungsfindung für oder gegen eine prophylaktische Operation, oder im Falle einer bereits aufgetretenen Tumorerkrankung sekundär prophylaktische Operation zu ermöglichen, ist es wichtig, Informationen zur Verfügung zu stellen, die eine solche Entscheidung ermöglichen bzw. für diese Voraussetzung sind. Diese beinhaltet insbesondere die Mitteilung altersabhängiger Erkrankungsraten in einem überschaubaren Zeitraum, die Prognose und Behandlungsmöglichkeiten sowie, im Falle des Vorliegens einer Tumorerkrankung aus dem Syndromspektrum, die Ermittlung und Kommunikation des konkurrierenden Risikos bedingt durch die Ersterkrankung und Darlegung der Evidenz prophylaktischer Operationen inkl. möglicher Nebenwirkungen. Psychoonkologische Aspekte, Patientinnenauklärung, Palliativversorgung, Rehabilitation, Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation

9.11

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, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/> sowie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“, Version 2.1, September 2021, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>) erstellt.

10.1	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Patientinnen mit Endometriumkarzinom und ihre Angehörigen können mit vielfältigen körperlichen, psychischen, sozialen und spirituellen/religiösen Belastungen konfrontiert sein	
	Konsens	

Hintergrund

Aufgrund ihrer Tumorerkrankung werden Patientinnen mit einem EC und ihre Angehörigen mit einer großen Bandbreite von unterschiedlichen körperlichen, psychischen, beruflichen, sozialen und spirituellen Belastungen konfrontiert, die sich auf alle Lebensbereiche auswirken können [712], [713], [714], [715], [716], [717]. Bei sinkender Mortalität steigt auch die Zahl der Langzeitüberlebenden, die sich mit dem damit verbundenen Risiko der Zunahme an chronischer Morbidität [718], [719] und möglichen Einschränkungen ihrer Lebensqualität auseinandersetzen [718], [719], [720].

Während und nach der Behandlung eines EC stehen körperliche Beschwerden überwiegend als Folge der durchgeföhrten Therapien [721], [722], [723], [724] im Vordergrund: residuelle Funktionsstörungen im kleinen Becken, wie Harn- und Stuhlinkontinenz [721], Schmerzen [721], [725], Scheidentrockenheit, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) [726], [727], aber auch klimakterische Beschwerden bedingt durch die Ovarektomie (und ggf. durch antihormonelle Therapien, die jedoch nur in Fällen von weit fortgeschrittenen EC 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 [728]. In der Untersuchung zur Vierwochenprävalenz psychischer Störungen bei unterschiedlichen Tumorerkrankungen von Mehnert et al. [714] lagen die Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren an fünfter Stelle.

Über alle Tumorentitäten hinweg, erhielten im Mittel 32,6 % aller Patienten die Diagnose einer komorbidien 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.- [729]) mit 12 % und depressive Störungen (ICD-10 F32.- [729]) 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 [725]. Eine Längsschnitt-Studie bei Patientinnen mit EC im Frühstadium konnte aufzeigen, dass die Prävalenz für Angst oder Depression (HADS Werte ≥ 11) um den Zeitpunkt der Operation bei ca. 16% liegt [730]. Auch im Längsschnittverlauf zeigten die Langzeitüberlebenden noch erhöhte Angst- sowie Depressivitätswerte im Vergleich zu altersadjustierten Normvergleichsgruppe [731].

In einigen Studien erwies sich das Auftreten von psychischen Symptomen wie Angst oder Depression als unabhängig vom Stadium der Erkrankung, jedoch abhängig vom Ausmaß der durchgeföhrten Therapie. Positiv im Langzeitverlauf zeigte sich im Hinblick auf die Entwicklung von Depressionen oder Angststörungen eine ausschließlich operative Therapie ohne zusätzliche Bestrahlung [732], [733].

Obwohl das EC 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 [713], [734]. Nicht allen Patientinnen mit Kinderwunsch und EC können jedoch fertilitätserhaltende Maßnahmen angeboten werden [734]. 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 [735], [736], 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 [735].

Kornblith et al. [737] führten telefonische Katamnesen bei amerikanischen Patientinnen mit Mamma- oder EC 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 [738], [733].

9.11.1 Psychosoziale Unterstützung

10.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Krebspatientinnen und ihren Angehörigen sollen möglichst frühzeitig in allen Phasen der Erkrankung über psychosoziale Unterstützungs-, Beratungs- und Behandlungsangebote informiert werden und entsprechend ihrem individuellen Bedarf Zugang zu diesen Angeboten erhalten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die psychosoziale Beratung und psychoonkologische Behandlung von Patientinnen mit EC ist integraler Bestandteil der onkologischen Behandlungs-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 [739], [740], [713], [715]. Die psychoonkologische Versorgung der Patientinnen wird auf der Basis eines interdisziplinären Ansatzes zwischen allen an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen realisiert [739].

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 behandlungsassozierten 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 [739].

Rowlands et al. [732] führten eine Katamnesestudie bei EC-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) [738]. Survivorship-Pläne sind nach ersten Studienergebnissen vor allem sinnvoll, für Patientinnen mit aktiven informationssuchenden Verarbeitungsstrategien, während Patientinnen mit sich ablenkendem Vermeidungsverhalten weniger davon profitieren [741]. Survivorship-Programme sollten daher auf die individuellen Bedürfnisse der verschiedenen Patientinnengruppen zugeschnitten werden.

Bezüglich psychosozialer Aspekte, unabhängig der zugrundeliegenden Diagnose, wird auf die S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“, Version 1.1, Januar 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/> verwiesen [739].

Bedeutsam für die Einschätzung des subjektiven Bedarfs an psychosozialer Beratung, Begleitung oder Behandlung sind, dass der körperliche Zustand der Patientinnen und das subjektive Befinden nur wenig korrelieren [719], , [742], [743]. Daher ist es wichtig, potenziell belastende Kontextfaktoren, wie z. B. die familiäre, finanzielle, berufliche oder partnerschaftliche Situation, im (Arzt-Patienten-) Gespräch aktiv zu erfragen und auf weiterführende psychosoziale Angebote hinzuweisen.

Die Empfehlungen wurden aus der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“, Version 1.1, Januar 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/> [739] adaptiert.

Zur Feststellung der psychosozialen Belastungen sowie des psychoonkologischen Behandlungsbedarfs sollen standardisierte und validierte Screeningverfahren eingesetzt werden [744]. Der Einsatz eines psychoonkologischen Screeninginstrumentes sollte frühstmöglich 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“ [739] werden folgende Verfahren empfohlen (LoE 1b): Das Distress-Thermometers, die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), der Fragebogen zur Belastung von Krebspatienten*innen (FBK), das Depressionsmodul des Patienten Health Questionnaire (PHQ-9) oder die Generalized Anxiety Disorder Scale-7 (GAD-7) empfohlen [718]. Im Falle eines positiven Ergebnisses eines Screenings soll ein diagnostisches Gespräch zur weiteren diagnostischen Abklärung erfolgen. Die weiterführende diagnostische Abklärung sollte anschließend entsprechend der im Gespräch festgestellten individuellen Probleme im psychischen/sozialen/somatischen Bereich erfolgen.

Tabelle 19: Empfehlungen der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“, Version 2.1, August 2023

Empfehlungsnummer	Empfehlungstext
7.1	Die Erfassung der psychosozialen Belastung und des individuellen psychoonkologischen Unterstützungs- und Behandlungsbedarfes sollte so früh wie möglich und dann wiederholt im Krankheitsverlauf erfolgen.
7.2	Alle Krebspatient*innen sollen ein Screening auf psychosoziale Belastungen erhalten.
7.4	Zur Erfassung der psychosozialen Belastung sollen validierte und standardisierte Screeninginstrumente eingesetzt werden. Als Screeninginstrumente sollen das Distress-Thermometer (DT), die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), der Fragebogen zur Belastung von rebspatienten (FBK), das Depressionsmodul des Patient Health Questionnaire (PHQ-9) oder die Generalized Anxiety Disorder Scale-7 (GAD-7) eingesetzt werden.
7.5	Zusätzlich zum Belastungsscreening soll der subjektive psychosoziale Unterstützungsbedarf erfragt werden.
7.6	Bei positivem Screening und/oder subjektivem Unterstützungsbedarf soll ein diagnostisches Gespräch zur Abklärung psychosozialer Belastungen, psychischer Komorbidität sowie dem Unterstützungs- und Behandlungsbedarf angeboten werden.
7.7	Eine weiterführende diagnostische Abklärung sollte entsprechend der im Gespräch festgestellten individuellen Probleme im psychischen/sozialen/somatischen Bereich erfolgen.

Quelle: S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten

Kons

9.11.2 Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen

10.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen soll entsprechend dem festgestellten individuellen Bedarf, dem Setting sowie der Krankheitsphase der Patientin (Erstdiagnose, Operation, adjuvante Therapie, rezidivfreie Phase, Rezidivphase, palliative Phase, Langzeitüberleben) erfolgen und den Wunsch der Patientin berücksichtigen.	
	Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlung wurde aus der bereits genannten S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [739] 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 [739], [745] erfolgen Beratung, Begleitung und bei Bedarf auch die (psychotherapeutische) Behandlung der betroffenen Frauen sowie ihrer Partner und Angehörigen [736]. In einem multiprofessionellen Netzwerk [739], [713], [719] 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 [718].

Psychoonkologische Interventionen sind entsprechend der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [739] 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 [739], [746]. In

inem systematischen Review mit Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass psychoonkologische Interventionen bei Krebspatienten mit unterschiedlichen Diagnosen wirksam sind, wobei nur wenige Interventionsstudien bei Patientinnen mit EC vorlagen [747]. Eine randomisierte Interventionsstudie für Patientinnen mit gynäkologischen Erkrankungen (psychoedukativen Intervention zur gezielten Verbesserung der Krankheitsverarbeitung und Kommunikation) unter Einschluss von Patientinnen mit EC zeigte signifikante Effekte in Bezug auf eine Verbesserung der Depression, des Distress und des allgemeinen seelischen Wohlbefindens im Vergleich zu einer allgemeinen Beratungsintervention und der Kontrollbedingung (care as usual) [748].

Eine systematische Literaturanalyse zu nicht-pharmakologischen Interventionen bei Patientinnen mit EC [749] untersuchte die Wirksamkeit spezifischer Interventionen zu Lebensstilveränderungen (Ernährung, Gewichtsreduktion, Bewegung) (n = 10 Studien) mit verschiedenen Zielkriterien (Lebensqualität, Selbstwirksamkeit, Einstellungsveränderungen, Angst, Depressivität). Neun Studien untersuchten die Lebensqualität als primären Endpunkt und sechs Studien als sekundären Endpunkt. Signifikante Verbesserungen für die globale Lebensqualität wurden in zwei Studien und für bereichsspezifische Lebensqualität in drei Studien mit kleinen bis mittleren Effektstärken gefunden. Nur sehr wenige Studien untersuchen psychoonkologische Interventionen oder spezifische Interventionen zur Verbesserung der sexuellen Funktion, sozialen Funktion oder psychischen Funktion. Die Autoren sehen einen hohen Bedarf an qualitativ hochwertigen Studien im Bereich der psychologischen Interventionen für diese Zielgruppe.

Die diagnostische Abklärung sowie Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen sollten entsprechend der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [739] erfolgen. In der S3-Leitlinie Psychoonkologie wird ein abgestufter klinischer Versorgsalgorithmus 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 [739].

9.11.3 Sexualität und Endometriumkarzinom

10.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Das Thema Sexualität soll in den unterschiedlichen Phasen des Behandlungsprozesses und der Nachsorge bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom aktiv angesprochen werden, um den Unterstützungsbedarf zu erfassen und entsprechende Hilfestellungen einleiten zu können.	
	Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlung wurde aus der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ adaptiert.

(Version 2.1, September 2021, AWMF-Registernummer: 032/033OL,

<https://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>) [740]

Nicht durch die Diagnose des EC selbst, aber durch die Behandlung und deren Folgen verändern sich Körperwahrnehmung, Körperfild, Genussfähigkeit sowie das körperbezogene psychische Erleben der betroffenen Frauen [733], [742]. 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 [718], [719]. Auch Symptome wie z. B. postoperative Schmerzen [728] Stuhl- oder Harninkontinenz [721], Fatigue und Schamgefühle können die Libido und sexuelle Aktivität beeinträchtigen [720], [750], [751]. Sexuelle Schwierigkeiten sind verbunden mit einer niedrigeren Lebensqualität und einer höheren emotionalen Belastung [720].

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 [713], [719], [720]. In einer Untersuchung von Sporn et al. [720] mit 800 befragten männlichen und weiblichen Tumorpatienten, wünschten sich 59 % der befragten Frauen, unter ihnen auch EC-Patientinnen, mit den behandelnden Ärztinnen und Ärzten über sexuelle Themen sprechen zu können.

Behandelnde selber berichten, dass sie nur sehr selten sexuelle Sorgen oder Schwierigkeiten ihrer Patientinnen erfragen [722], [727]. Als mögliche Hindernisse wurden benannt: Zeitdruck während der Patientinnenkontakte, mangelndes Wissen über und nicht ausreichendes Training in der Diagnostik und Behandlung sexueller Störungen sowie Unsicherheit, subjektives Unbehagen und fehlende Informationen über sexuelle Wünsche und Aktivitäten ihrer Patientinnen [720], [727]. Als weitere Barriere wurde identifiziert, dass nur etwa 63 % eine Möglichkeit sahen, betroffene Patientinnen nach einem solchen Gespräch erfolgreich an weiterführende Beratungsangebote zu verweisen oder Behandlungsoptionen anbieten zu können [727].

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 [719].

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 [713], [719]. 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 [720], [732], [752]. Die Berücksichtigung der sexuellen Gesundheit ist auch ein wichtiger Teil in Programmen für Langzeitüberlebende (Survivor) [753].

Es gibt Hinweise darauf, dass alleinstehende Frauen in einem früheren Stadium der Behandlung, z. B. unmittelbar nach der Operation, öfter über Intimität und Sexualität sprechen wollen als Frauen, die verheiratet sind oder in einer festen Partnerschaft leben [719]. 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 durchgeföhrten Behandlung (Operation, Bestrahlung, Chemotherapie, antihormonelle Behandlung) im Hinblick auf das psychische wie auch sexuelle Wohlbefinden von Bedeutung [722], [732].

Je selbstverständlicher und offener mögliche Probleme im Gespräch zwischen der Patientin und der Ärztin/dem Arzt proaktiv angesprochen werden, desto leichter wird es für die Patientin, ihre Schwierigkeiten oder Ängste zu verbalisieren [713], [752]. Der fortwährende Austausch zwischen Patientinnen, Angehörigen und dem Behandlungsteam ist wichtig, um herauszufinden, wer welche und wer mehr oder andere Informationen oder Unterstützung benötigt [713].

Für die Diagnostik sexueller Probleme bei EC-Patientinnen liegen eine Reihe von Instrumenten vor, die zur Identifikation der Problematik und Vorbereitung für das ärztliche Gespräch eingesetzt werden können [754]. Wenngleich für diesen Themenbereich kein Goldstandard vorliegt, kann der Female Sexual Function Index (FSFI) als Verfahren empfohlen werden [755], [756]. Der Fragebogen liegt auch in einer deutschsprachig validierten Version vor [757].

9.12 Patientenaufklärung

Dieses Kapitel wurde erstellt in enger Anlehnung an die folgenden nationalen und internationalen Leitlinien:

- „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ [758]
- „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ [528], „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ [740]
- „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [739]
- „Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ [759]
- "American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline 2017" [760]

9.12.1 Patientinneninformation und Aufklärungsinhalte

9.12.1.1 Informationsmaterialien

10.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Qualifizierte und sachdienliche Informationsmaterialien (Print- oder Internetmedien, z.B. die Patientenleitlinie Gebärmutterkrebs), die nach definierten Qualitätskriterien für Gesundheitsinformationen erstellt wurden, sollen Patientinnen zur Verfügung gestellt werden, um sie durch eine allgemeinverständliche Risikokommunikation (z. B. Angabe von absoluten Risikoreduktionen) in ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Durch die Nutzung neuer Informationstechnologien, wie beispielsweise das Internet, und dem zunehmenden Bedürfnis von Patientinnen nach Information und Mitbestimmung bei der Behandlung ihrer Erkrankung kommt der verständlichen Informationsvermittlung und differenzierten Aufklärung der Patientin eine zunehmende Bedeutung zu. Ihre Bedeutung für die Arzt-Patienten-Beziehung, den Krankheitsverlauf und die Erreichung des Therapieziels ist durch zahlreiche Studien belegt [761], [762], [763]. Eine ergebnisoffene Patientinnen-Aufklärung in Kombination mit einer gemeinsamen (partizipativen) Entscheidungsfindung ermöglicht eine vertrauensvolle Zusammenarbeit. Nach dem etablierten Modell nach Beauchamp und Childress wirken bei diesen Interaktionen vier ethische Prinzipien:

1. Respekt vor der Patientenautonomie
2. Nicht-Schaden (Non-Maleffizienz)
3. Fürsorge (Benefizienz)
4. Gleichheit und Gerechtigkeit [763].

Zwei dieser Prinzipien stehen dabei zueinander häufig in einem Spannungsverhältnis: die Selbstbestimmung (Autonomie) der Patientin und die ärztliche Fürsorge [Horton]. Ziel ist die weitmöglichste Achtung der Autonomie der Patientin, begründet sie doch die Grundsätze im „informed consent“. Patientinnen können sich für oder gegen medizinische Maßnahmen in Diagnostik und Therapie aussprechen oder sich auch für ein „Nicht-Wissen-Wollen“ entscheiden.

Damit Patientinnen eine Entscheidung im Sinne einer wirksamen Einwilligung („informed consent“) treffen können, sind potenzielle Informationsdefizite durch Ärztinnen und Ärzte zu evaluieren und auszugleichen. Dem persönlichen Gespräch zwischen Patientin und Ärztinnen und Ärzten kommt als Grundlage für eine vertrauensvolle und respektvolle Verständigung eine besondere Bedeutung zu.

9.12.1.2 Diagnoseübermittlung

10.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Der Patientin soll angeboten werden, zur Diagnoseübermittlung und in weiterführenden Gesprächen während der Therapie und zur Nachsorge, den Partner/die Partnerin oder Angehörige/Vertrauenspersonen in das Gespräch bzw. die Gespräche einzubeziehen.	
	Konsens	
10.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste der Patientin eruiert und berücksichtigt werden. Wenn eine Patientin dafür mehrere Gespräche benötigt, soll das Angebot zu weiteren Gesprächen gemacht werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Informations- und Aufklärungspflichten gegenüber den Patientinnen und Patienten sind seit 2013 im neuen „Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ (PatRechte G (in Kraft getreten am 26.02.2013) geregelt [764]. 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 [764].

Die partizipative Entscheidungsfindung hat dabei einen hohen Stellenwert („shared decision making“) [758]. Voraussetzung hierfür ist das patientinnenzentrierte Gespräch. Die Aufklärung durch die Ärztin/den Arzt sollte umfassend, wahrheitsgemäß, vollständig hinsichtlich Art der Maßnahme, Zweck, Nutzen und Risiken und insbesondere verständlich erfolgen (u. a. Angaben von Häufigkeiten statt Relativprozenten) [765], [766]. Die individuelle somatische, psychische und soziale Situation, das Alter und die Komorbiditäten der Patientin sind im Rahmen der Gesprächsführung zu berücksichtigen. Dabei sind die Ängste und Sorgen, die spezifischen Belastungen, insbesondere jedoch auch der Informationsbedarf der Patientin, ihre Behandlungserwartungen und ihre Präferenzen vom Arzt/von der Ärztin direkt anzusprechen [758], [767], [768], [769], [770].

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 [758], [771], [772]. Flankierend, unterstützend und hilfreich für eine Entscheidungsfindung der Patientin sind die Bereitstellung und der Zugang zu schriftlichen Informationen [771], [773]. Hierzu zählen fach- und sachkompetente, verständlich aufbereitete und qualitätsgesicherte Informationsmaterialien [758], [771], [772].

9.12.1.3 Informationsvermittlung und Aufklärung

10.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	<p>Die Vermittlung von Informationen und die Aufklärung der Patientin sollen frühzeitig und nach den Grundprinzipien einer patientinnenzentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen.</p> <p>Diese sollte folgende Aspekte umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören, • direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen, • Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen, • Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Grafiken u. a.), • Ermutigung, Fragen zu stellen, • Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken, • weiterführende Hilfe anbieten. 	
	Konsens	

10.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Zur Verbesserung der Patientinnenaufklärung sollten Ärzt*innen qualitätsgesicherte Fortbildungen zur Kommunikation mit den Patientinnen absolvieren.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Übermittlung einer Krebsdiagnose löst bei der Patientin und ihren Angehörigen Angst und Hilflosigkeit aus. Auch die komplexe Behandlung ist für sie schwer zu verstehen. Mit diesen Gefühlen müssen die behandelnden Ärztinnen und Ärzte umgehen können, um ein für beide Seiten erfolgreiches Gespräch führen zu können [760].

9.12.1.4 Information über Selbsthilfeorganisationen

10.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die Patientin soll auf die Möglichkeit von Selbsthilfeangeboten hingewiesen werden und Kontaktinformationen zu Selbsthilfeorganisationen erhalten.	
	Konsens	

Hintergrund

Sobald die histopathologische Diagnose EC gesichert ist, soll die Patientin durch ihre/n behandelnde/n Arzt/Ärztin nach den beschriebenen Kriterien aufgeklärt werden [758]. Eine grundlegende Patientinnenaufklärung erfolgt normalerweise bereits bei der niedergelassenen Ärztin /dem niedergelassenen Arzt oder der Ärztin/dem Arzt, der die Erstdiagnose gestellt hat oder bei dem ein Rezidiv oder eine Metastasierung festgestellt wurde. Da der Zeitraum zwischen und während der Diagnosestellung und dem Therapiebeginn für die Patientinnen oft sehr schwierig ist, sollte bereits zu diesem frühen Zeitpunkt situationsabhängig auf die Möglichkeiten der Selbsthilfe, der psychoonkologischen Betreuung oder der psychosozialen Krebsberatung hingewiesen werden (s. [739]). Kontaktdaten zu Selbsthilfeorganisationen können bei der Nationalen Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen (NAKOS) erfragt werden, E-Mail: selfsthilfe@nakos.de, Internet: www.nakos.de.

Kontaktdaten zu Beratungsangeboten und Anlaufstellen für Patientinnen mit EC werden auch in der begleitenden Patientinnenleitlinie zur Verfügung stehen. Diese wird nach Publikation im Internet, z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/home/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/patienteninformation.html>), frei verfügbar sein. Über die letztendliche Therapieempfehlung, deren Alternativen und die jeweiligen Auswirkungen wird dann ggf. in einem erneuten Gespräch bei den letztendlich behandelnden Ärzt*innen gesprochen (z. B. Behandlung im Rahmen von Studien, ist eine OP möglich etc.), denn häufig liegen bei Erstdiagnose noch nicht alle Informationen über die Erkrankung (Staging etc.) vor. Es liegt im Ermessen der Patientin, ob der Partner oder Angehörige bzw. Personen ihres Vertrauens in das Gespräch bzw. die Gespräche einbezogen werden sollen. Das Gespräch sollte in für die Patientin verständlicher und angemessener Form und in angemessenem Rahmen stattfinden [774].

Die Ärztin/der Arzt muss die Patientin wahrheitsgemäß informieren, ohne Inhalte zu verharmlosen. Dabei soll der Patientin die Hoffnung auf Heilung oder Linderung in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung nicht genommen werden. Die aufklärende Ärztin/der aufklärende Arzt hat darauf zu achten, dass die Aufklärung den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigt [758]. Der Patientin sollte stets Bedenkzeit für die Entscheidung über die Art der Therapie gegeben werden. Erst dann erfolgt die Unterschrift unter die Aufklärung.

9.12.1.5 Information über Therapieoptionen

10.11	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Patientinnen mit Endometriumkarzinom sollen über die in dieser Leitlinie beschriebenen für sie relevanten Therapieoptionen, deren Erfolgsaussichten und deren mögliche Auswirkungen informiert werden. Insbesondere soll auf die Auswirkungen auf ihr körperliches Erscheinungsbild, ihr Sexualleben, ihre Harn- und Stuhlkontrolle (Inkontinenz) und Aspekte des weiblichen Selbstverständnisses (Selbstbild, Fertilität, klimakterische Beschwerden) eingegangen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin ist neben seiner Informationspflicht (§ 630c) nach § 630d des „Gesetz[es] zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ (PatRechte G) [775] verpflichtet, mündlich, persönlich und rechtzeitig „[...] den Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären. Dazu gehören insbesondere Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Diagnose oder die Therapie. Bei der Aufklärung ist auch auf Alternativen zur Maßnahme hinzuweisen, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können.“ https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Patientenrechtegesetz_BGBl.pdf.

Im Speziellen ist das eine Aufklärung über die Behandlungsempfehlungen, insbesondere wenn sie in einer fallbezogenen, interdisziplinären Konferenz konsentiert sind. Die Prinzipien der Behandlung und potenziell erwartbare(r) Nutzen bzw. Risiken sind darzustellen. Alternative Behandlungsformen, die z. B. im Rahmen einer Teilnahme an einer klinischen Studie für die Patientin infrage kommen, sind zu erklären. Im Gespräch sind Auswirkungen auf die Lebensführung der Patientin und ihre Lebensqualität zu erörtern.

9.13 Palliativversorgung

Weitergehende Ausführungen zu diesem Thema sind in der S3-Leitlinie Palliativmedizin zu finden ([S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)).

Selektierte Schlüsselempfehlungen aus der S3-Leitlinie Palliativmedizin

10.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Allen Patientinnen soll nach der Diagnose eines nicht heilbaren Endometriumkarzinoms Palliativversorgung (APV oder SPV) angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.	
Evidenzlevel 1-	1-: LoE aus S3-Palliativmedizin	
	Starker Konsens	

10.13	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Patientinnen mit einem nicht-heilbaren Endometriumkarzinom soll die Komplexität der Palliativsituation wiederholt eingeschätzt werden; dies schließt ein: die Patientinnen- und Angehörigenbedürfnisse, den Funktionsstatus des Patienten und die Krankheitsphase.	
	Starker Konsens	

10.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit einem nicht heilbaren Endometriumkarzinom und einer hohen Komplexität ihrer Situation sollen eine spezialisierte Palliativversorgung erhalten. S3-Leitlinie Palliativmedizin .	
Evidenzlevel 3	[633] 3: LoE aus S3-Palliativmedizin	
	Starker Konsens	

Hintergrund (Stand 2021)

Palliativmedizin oder Palliativversorgung (Synonym: Palliative Care) ist definiert als eine multiprofessionelle Vorgehensweise zur Verbesserung der Lebensqualität von Patientinnen und Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige

Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art (Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung Langversion 2.2 – September 2020 AWMF-Registernummer: 128/001OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom Langversion 2.1 – Mai 2021 AWMF-Registernummer: 032/033OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>.

Aus der WHO-Definition von Palliativversorgung leitet sich eine ganzheitliche Herangehensweise unter Berücksichtigung aller vier Dimensionen des Menschen ab. Hierin ist auch die Einbeziehung der Familie in die therapeutischen Bemühungen begründet, die nicht mit dem Versterben des Patienten endet, sondern die Trauerphase einbezieht. Palliativversorgung erfordert einen multiprofessionellen und interdisziplinären Teamansatz. Die frühe Integration (Prinzip der möglichst systematischen Hinzuziehung von (spezialisierter) Palliativversorgung parallel zur tumormodifizierenden Behandlung) hat sich als relevant für die Lebensqualität und in Einzelfällen auch für die Überlebenszeit erwiesen und gilt heute als Behandlungsstandard. Palliativversorgung bejaht das Leben und erkennt Sterben als normalen Prozess an und hat somit weder die Hinauszögerung noch die Beschleunigung des Sterbens zum Ziel.

Bei Patientinnen, die weder durch eine Operation, Radiochemotherapie oder postoperativen adjuvanten Radiochemotherapie kurativ behandelbar sind und ein fortgeschrittenes EC mit oder ohne Fernmetastasen (M1b, c) aufweisen, kann in der Regel von einer nicht heilbaren Erkrankung ausgegangen werden.

Bedürfnisse der Patientinnen

Das wichtigste / übergeordnete palliativmedizinische Therapieziel – die individuelle Lebensqualität – kann nur gemeinsam mit der Patientin bewertet und definiert werden. Belastungen der Patientin können körperlicher, psychosozialer, spiritueller und existentieller Art sein. Der Unterstützungsbedarf soll regelmäßig mittels geeigneter, validierter und multidimensionaler Instrumente mit der Patientin gemeinsam festgestellt werden.

Voraussetzung der Behandlung der Patientinnen und Bestandteil palliativmedizinischer Grundwerte ist die hohe Wertschätzung von Patientinnen-Autonomie und -Partizipation ([Patientenleitlinie S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)). Diese beinhaltet neben der oben genannten routinemäßigen Erfassung der Selbsteinschätzung von Lebensqualität und Symptomlast der Patientin auch die Begleitung von Therapieentscheidungen unter Beachtung der medizinethischen Prinzipien von Nutzen, Schaden, Patientenautonomie und Angemessenheit (Gerechtigkeit). Im Gespräch über mögliche Therapieoptionen sollte auch über die palliativmedizinischen Angebote erfolgen. Die Patientenleitline Palliativversorgung enthält wertvolle Anregungen zur Vorbereitung auf Arztgespräche, die Patientinnen als Checkliste nutzen können. Angehörige oder andere von der Patientin benannte Vertrauenspersonen sollten in die Gespräche mit einbezogen werden. Um der Patientin zu ermöglichen, dass ihre Vertrauenspersonen auch im Falle von im Laufe der Krankheit möglicherweise auftretenden Bewusstseinsstörungen den Willen der Patientin möglichst gut vertreten können, sollten diese bei Interesse bei der Festlegung der Behandlungswünsche und –ziele ggf. Erstellung einer Vorsorgevollmacht und einer Patientenverfügung einbezogen werden. Die

Patientenverfügung sollte so konkret wie möglich abgefasst werden und Pläne für wahrscheinliche oder mögliche Notfallsituationen im Krankheitsverlauf enthalten ([S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)), [776].

Versorgungsstrukturen

Palliativversorgung umfasst medizinische Symptomkontrolle, Palliativpflege und psychosoziale Begleitung vom Beginn einer nicht-heilbaren Tumorerkrankung bis zum Tod. In der Palliativsituation werden alle erforderlichen Maßnahmen an den individuellen Therapie- und Lebenszielen der Patientin orientiert. Die S3-Leitlinie stellt ein zweistufiges Konzept der Palliativversorgung vor: Patientinnen mit niedrig- bis mittelgradigen und wenig komplexen Symptomen werden durch die primär behandelnden Teams, (Gynäkologen [m/w/d], Hausärzte [m/w/d], Sozialstation) palliativ versorgt (Allgemeine Palliativversorgung, APV). Bei Patientinnen, bei denen eine hohe körperliche, psychosoziale oder spirituelle Belastung trotz qualifizierter palliativmedizinischer Maßnahmen fortbesteht, ist eine spezialisierte palliativmedizinische (Mit)behandlung sinnvoll (SPV). Diese erfolgt im ambulanten Bereich durch die Palliative Care Teams der SAPV und durch Hospizangebote; im Krankenhaus wird die Behandlung durch den Palliativdienst oder auf spezialisierten Palliativstationen durchgeführt [777].

Durch die Gesetzgebung sind folgende Möglichkeiten der ambulanten Palliativversorgung und der Palliativversorgung in Einrichtungen geregelt und refinanziert:

1. ambulante Versorgung durch besonders qualifizierte Vertragsärzte möglich, Abrechnung von palliativmedizinischer Betreuung mit Einführung von Gebührenordnungsziffern in den EBM:

Dies schließt die „Koordinierung der palliativmedizinischen und -pflegerischen Versorgung in Zusammenarbeit mit anderen spezialisierten Leistungserbringern wie z. B. Vertragsärzten, Psychotherapeuten, Pflegediensten, psychosozialen Betreuungsdiensten, Hospizen, sowie die Anleitung und Beratung der Betreuungs- und Bezugspersonen“ ein.

[Quelle: § 87 Abs. 1b SGB V, Bundesmantelvertrag (BMV-Ä): Anlage 27 und 30, EBM Kap. 37 „besonders qualifizierte und koordinierte palliativmedizinische Versorgung“, EBM Kap. 33 allgemeine Versorgung durch Vertragsärztinnen und -ärzte ohne Zusatzbezeichnung Palliativmedizin]

2. Zusatzleistungen wie die einzelnen Maßnahmen zur Palliativbehandlung, die durch die häusliche Krankenpflege erbracht werden können wie z. B. Wundbehandlung und andere Einzelmaßnahmen sowie ein im Jahre 2017 eingeführter Komplexcode. Der Name der Komplexleistung 24a heißt „Symptomkontrolle bei Palliativpatientinnen oder Palliativpatienten“. Dies umfasst alle behandlungspflegerischen Leistungen, die im Bedarfsfalle bei einem komplexen Symptomgeschehen nötig werden und schließt auch die Krisenintervention in enger Absprache mit dem verordneten Vertragsarzt/Vertragsärztin ein.

[Quelle: [Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Häuslichen Krankenpflege \(HKP-Richtlinie\)](#), § 37 SGB V]

3. SAPV als spezialisierte ambulante Palliativversorgung, die für die Patientinnen vorgesehen ist, die einer besonders aufwändigen Versorgung bedürfen, wenn

Anhaltspunkte für ein komplexes Symptomgeschehen vorliegen, dessen Behandlung spezifische palliativmedizinische und/oder palliativpflegerische Kenntnisse und Erfahrungen sowie ein interdisziplinär abgestimmtes Konzept voraussetzt. Die SAPV wird durch ein speziell dafür vorgesehenes SAPV-Team erbracht [Quellen: [Rahmenempfehlungen SAPV für Erwachsene \(Stand: 2021\)](#), [SAPV-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses, § 37b SGB V, § 132d SGB V](#)]

4. ambulante Hospizarbeit und stationäre Hospizversorgung [Qu. § 39a SGB V, Rahmenempfehlungen der Krankenkassen und der Leistungserbringer]

5. Spezielle Angebote für Patientinnen in zugelassenen Pflegeheimen und Einrichtungen der Eingliederungshilfe für behinderte Menschen betreffen die „gesundheitliche Versorgungsplanung für die letzte Lebensphase“. Diese umfasst eine ausgiebige Beratung der Patientin und der Angehörigen in Bezug auf die medizinisch-pflegerische Versorgung und Betreuung in der letzten Lebensphase; Möglichkeiten der Hilfen und Angebote sollen im Rahmen einer oder mehrerer Fallbesprechungen aufgezeigt werden. Auch auf den Wunsch der Patientin nach einer Sterbebegleitung soll eingegangen und Notfallsituationen vorausschauend besprochen werden. Der behandelnde Arzt/behandelnde Ärztin ist miteinzubeziehen.

[Quelle: [§ 132 g SGB V, Hospiz- und Palliativgesetz](#)].

Behandlung spezieller Symptome

Patientinnen mit Endometriumkarzinom haben oftmals bereits im lokal fortgeschrittenen Stadium eine hohe Symptomlast. Darmobstruktion / Obstipation, Harnstau, Fistelbildung, vaginaler Ausfluss und/oder genitale Blutung, Kloakenbildung sowie Depression und Fatigue sind häufig [\[778\]](#).

Obstipation und Maligne Intestinale Obstruktion (MIO)

Bezüglich der spezifischen Therapieverfahren sei auf den Artikel „Palliative Konzepte beim Ovarialkarzinom“ verwiesen [\[778\]](#) sowie auf die Kapitel 13 und 14 der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie ([S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)).

Fistelbildung

Insbesondere zwischen Scheide und Darm (enterovaginale Fistel) sowie zwischen Scheide und Harnblase (vesikovaginale Fistel) können Fistelgänge entstehen. Sie sind entweder tumorbedingt aufgrund des invasiven Wachstums, können aber auch therapiebedingt z.B. postoperativ oder nach einer Strahlentherapie entstehen [\[778\]](#). Fisteln zur Blase oder in den Darm sind wegen der dadurch bedingten Inkontinenz für Harn oder Stuhl für die Patientinnen besonders belastend. Eine operative Sanierung mittels chirurgischem Fistelverschluss ist in den meisten Fällen nicht möglich oder wegen des hohen Rezidivrisikos nicht sinnvoll. Bei Patientinnen mit einer Lebenserwartung von Tagen bis Wochen ist eine symptombezogene Pflege mit Vorlagen, Inkontinenzhosen oder Kathetern sinnvoll [\[778\]](#) Bei einer erwarteten längeren Lebenszeit von Monaten bis Jahren sollte mit den Patientinnen die permanente Ableitung durch einen Anus praeter oder eine Harnableitung diskutiert werden. Angesichts der absehbaren negativen Auswirkungen einer langfristigen Inkontinenz infolge der Fistel sollte den Patientinnen einfühlsam die Angst vor den erwartenden Einschränkungen der Lebensqualität durch eine künstliche Harn- oder Stuhlableitung genommen werden. Der Hinweis auf die modernen, geruchsfreien und fest konnektierbaren Systeme ist ausschlaggebend für die Akzeptanz.

Gefäßarosion

Blutungen durch Einwachsen des Tumors in benachbarte Gefäße sind potentiell lebensgefährlich für die Patientin. In der Akutsituation ist in der Regel nur die lokale Kompression mit umgehender gefäßchirurgischer Versorgung möglich. Bei schleichendem Beginn mit permanenten Sickerblutungen können sowohl eine lokale Bestrahlung als auch eine gezielte angiographische Embolisation in Erwägung gezogen werden. Beide Vorgehensweisen sind im Bezug auf die lokale Kontrolle gleichwertig, jedoch meist nur von kurzer Wirksamkeit ohne eine zusätzliche antineoplastische Therapie, die in der fortgeschrittenen Palliativsituation zumeist nicht indiziert ist [778]. Bei Patientinnen in gutem Allgemeinzustand mit ausreichend bewerteter Lebenserwartung ist auch eine gezielte operative Deckung zu erwägen.

Genitale Blutung

Genitale Blutungen können Ausdruck eines Lokalrezidivs, einer Metastase oder – seltener – durch Tumordurchbrüche in die Scheide entstehen. Kleine Blutungsherde lassen sich mit lokaler Applikation von Silbernitrat oder Monsel-Lösung kurzfristig gut kontrollieren. Eine straffe Tamponade kann auch sinnvoll sein, ebenso wie eine lokale Strahlentherapie als Brachytherapie, ggf. auch kleinvolumig perkutan. Unter Umständen kann auch der Einsatz eines Lasers zur Koagulation sinnvoll sein. Bei einer längeren Lebenserwartung ist auch eine palliative Hysterektomie bzw. Kolpektomie zur Blutungskontrolle anzubieten [778].

Vaginaler Ausfluss

Permanenter überliechender Ausfluss aus der Scheide ist zumeist durch Tumornekrose und/oder Infektion bedingt und bedeutet eine immense Einschränkung der Lebensqualität der Patientinnen. Bereits geringer Ausfluss beeinträchtigt das Wohlbefinden und die Partnerschaft. Bei ausgeprägter Symptomatik kommen Scham, Ekel und auch geruchsbedingte Umweltreaktionen wie Ausgrenzung oder Ablehnung hinzu. Bei längerer Lebenserwartung ist – sofern nicht bereits erfolgt – die einfache Hysterektomie die Behandlung der Wahl. Die Bestrahlung ist eine gute Alternative zum rein symptomorientierten Vorgehen. Bei leichter Ausprägung sind auch lokale Sitzbäder mit antiseptischen Substanzen zur lokalen Reinigung hilfreich und möglich [778]. Da zumeist eine Besiedelung mit Anaerobiern für die Geruchsbildung verantwortlich ist, kann intermittierend auch niedrig dosiert Metronidazol zur Reduktion der Geruchsbelästigung eingesetzt werden [778], [\[Leitlinienprogramm Onkologie \(Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF\) et al. 2020\]](#).

Die Studienlage ermöglicht keine Priorisierung bzgl. der lokalen oder systemischen Anwendung zu. Da auch in der Palliativsituation Resistenzen und Resistenzentwicklungen zu berücksichtigen sind, sollte die Antibiotikatherapie kalkuliert erfolgen, d.h. die Auswahl des Antibiotikums richtet sich nach den wahrscheinlichsten Erregern. Eine systemische Antibiotikagabe, z. B. mit Metronidazol (* Off-Label-Use), reduziert die Zahl anaerober Keime insbesondere in den tieferen Wundschichten, die mit keimreduzierenden Produkten nicht erreicht werden können. Empfohlen werden dreimal täglich 400 mg oral oder 500 mg i. v. (über 14 Tage). Ggf. kann die Behandlung auch länger erfolgen („Low-dose-Antibiotikatherapie“ 200 mg 2 mal täglich), je nach aktueller Situation des Patienten, verbleibender Lebenszeit und Belastung des Patienten und seiner Zugehörigen durch den Geruch [\[Leitlinienprogramm Onkologie \(Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF\) et al. 2020\]](#).

Harnstau

Die Kompression eines oder beider Ureteren bis hin zum kompletten Verschluss ist auch beim Endometriumkarzinom ein häufig anzutreffendes Symptom [778]. Durch die abflussbehindernde Kompression treten gehäuft Infektionen der Harnwege auf. Im Verlauf kommt es zum Anstieg der Retentionsparameter bis hin zur Urämie beim kompletten Verschluss. Das Versterben an einer Urämie ist schmerzfrei und bedeutet in den allermeisten Fällen ein friedliches Einschlafen. Bei Patientinnen mit sehr kurzer Prognose sollte deshalb die Indikation zur Harnableitung sehr streng gestellt werden, bedeutet das Versterben an einer Kloake doch zumeist einen deutlich symptombelasteteren Sterbeverlauf. Bei längerer Lebenserwartung ist eine Harnableitung eine hocheffektive und wirksame Maßnahme. Bei bestehender Durchgängigkeit der Ureteren steht der Doppel-J-Katheter zur Verfügung, Außer gelegentlichem Druck oder Fremdkörpergefühl und der Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen und Wechsel mit entsprechenden Arztbesuchen sind keine Einschränkungen zu erwarten. Das Infektionsrisiko ist nur marginal erhöht, eine Indikation zur antibiotischen Prophylaxe besteht nicht.

Bei einem kompletten Verschluss der Ureteren oder tumorbedingtem lokal-erhöhtem Blutungsrisiko ist die perkutane Nephrostomie eine gute Option. Diese kann sowohl ein-als auch beidseitig durchgeführt werden. Ähnlich wie bei der Fistelbehandlung ist eine empathische Aufklärung und Führung essentiell für die Akzeptanz. Die modernen geruchsdichten und festanhaltenden Ableitungsbeutel bedeuten bei gutem Handling in der Regel kaum Einschränkungen der Lebensqualität [778].

Tumorbedingte Kloakenbildung

Die Kloake ist das schwerwiegendste spezifische palliative Versorgungsproblem. Durch tumorbedingte Infiltration der Blase und Rektum entsteht ein gemeinsamer Ausführungstrakt ohne Möglichkeit der willkürlichen Kontrolle der Ausscheidung. Ständige Harn- und Stuhlinkontinenz sowie zusätzlicher infektiös oder nekrotisch bedingter foetider Ausfluss schränken die Lebensqualität massiv ein. Die Patientinnen erleiden neben den körperlichen auch massiven psychischen Probleme, da diese Situation in vielen Fällen eine komplette Ausgrenzung aus dem persönlichen wie pflegerischen Umfeld bedingen. Frühe Phasen der Kloakenbildung sind analog der Fistelbehandlung zu therapieren. Künstliche Stuhl- und Harnableitung ggfs. in Kombination mit einer palliativen Strahlentherapie können Erleichterung schaffen. Diese Maßnahmen sind auch bei Vorliegen von Fernmetastasen häufig geeignet, um die belastenden Auswirkungen der Kloakenbildung zu lindern und kurzfristig eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität für die Patientinnen zu erreichen. Pflegerische Maßnahmen wie Vorlagen, Inkontinenzhosen oder Katheter geraten unweigerlich rasch an ihre Grenzen. Hilfreiche Hinweise finden sich im Kapitel 15 „Wundversorgung“ der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 2.1 - Januar 2020 ([S3-Leitlinie Palliativmedizin](#))).

In Abhängigkeit der Gesamtsituation kann auch eine Exenteration in palliativer Intention zur Symptomkontrolle sinnvoll sein. Die Sinnhaftigkeit und Machbarkeit einer solchen Maßnahme sollten gerade in der palliativen Situation mit der Patientin sorgfältig besprochen und abgewogen werden. In Einzelfällen können solche Operationen sogar zu einer Lebensverlängerung führen und für andere palliativ intendierte Therapieoptionen eine bessere Ausgangssituation ermöglichen. In der Diskussion ist v.a. der Leidensdruck der Patientinnen ausschlaggebend und eine individuelle Abwägung zwischen Operationsletalität und der massiven Belastung durch eine Kloakenbildung notwendig [778].

9.14 Rehabilitation

9.14.1 Allgemeine Empfehlungen zur Rehabilitation

10.15	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die medizinisch-onkologische Rehabilitation dient der spezifischen Behandlung von Krankheits- und Therapiefolgestörungen. Alle Patientinnen mit Endometriumkarzinom sollen über die gesetzlichen Möglichkeiten zur Beantragung und Inanspruchnahme von Rehabilitationsleistungen informiert und beraten werden.	
Starker Konsens		

10.16	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Therapiebedingte Störungen, beispielsweise Bauchdecken- und Adhäsionsbeschwerden, sexuelle Funktionsstörungen, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, Scheidentrockenheit, Harnblasen- und Darmstörungen, sollen nicht nur in der Primärtherapie, sondern auch im Rahmen der Rehabilitation und in der Nachsorge erfragt und behandelt werden.	
Starker Konsens		

Vor der Rehabilitation

Alle Patientinnen sind über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Anschlussrehabilitation (AHB), Heilbehandlung und ambulanten Rehabilitationsangeboten eingehend zu informieren und zu beraten. Hierzu sollen die jeweils behandelnde Ärztin (m/w/d) und Sozialarbeiterin (m/w/d) zusammenarbeiten. Die Rehabilitationsfähigkeit ergibt sich aus einer positiven Motivation der Patientin und der körperlichen und psychischen Fähigkeit, die angebotenen Reha-Programme zielorientiert zu nutzen.

Der Rehabilitationsbedarf im somatischen und psychosozialen Bereich ergibt sich aus der Feststellung der Krankheits- und Behandlungsfolgestörungen in Orientierung an Einteilungsprinzipien der ICF-Klassifikation der WHO (2001). Diese lassen sich in Funktionsstörungen, Fähigkeitsstörungen, Beeinträchtigungen sowie Kontext- und Risikofaktoren detaillierter unterscheiden und auch kodiert erfassen.

Entsprechend erfordert die Beurteilung von Rehabilitationsbedürftigkeit (z. B. im Rahmen des Antragsverfahrens) neben Betrachtung der bio-medizinischen Gesundheitsprobleme die Berücksichtigung bio-psycho-sozialer Beeinträchtigungen.

Die Rehabilitation erfolgt stationär oder ambulant, gegebenenfalls als Mischform, jedoch immer interdisziplinär und multimodal.

Ziele der Rehabilitation

Die Onkologische Rehabilitation ist bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom nach Abschluss der Primärtherapie der nächste Therapieschritt, um in die alltägliche familiäre, soziale und berufliche Normalität zurückzufinden.

Die Onkologische Rehabilitation hat als globales Gesamtziel die Wiedererlangung eines körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens. Bei chronischen Krankheitsfolgeschäden soll durch Begleitung und Betreuung Hilfestellung gegeben werden, unvermeidliche Behinderungen und Beschwerden zu akzeptieren oder zu kompensieren und das Leben wieder zur eigenen Zufriedenheit eigengestalterisch zu führen.

Die Onkologische Rehabilitation hat das Ziel eine erheblich gefährdete oder bereits geminderte Erwerbsfähigkeit wesentlich zu bessern oder wiederherzustellen, zumindest aber eine Verschlechterung abzuwenden.

Die Onkologische Rehabilitation hat das Ziel Pflegebedürftigkeit zu vermeiden oder den Zeitpunkt einer Pflegebedürftigkeit nach hinten zu verschieben.

Überwindung körperlicher, seelischer und sozialer Folgen

In der Onkologischen Rehabilitation erfolgt in einem multidisziplinären Setting basierend auf ICF und bio-psycho-sozialem Modell:

- Diagnostik der Folgestörungen von Krebserkrankung und -therapie
- Erstellung eines individuellen Rehabilitationsplanes
- Multidisziplinäre Behandlung der spezifischen Folgestörungen, z.B. lokale Folgestörungen aufgrund der Operation oder Strahlentherapie oder wegen Östrogenmangels, Dyspareunie, Störungen am unteren Harntrakt oder Darm, Lymphödeme oder chronisches tumorassoziiertes Fatigue Syndrom.
- Sport- und Physiotherapeutisches Trainingsprogramm zur Steigerung von Kraft und Kondition sowie zur Überwindung oder Kompensation spezifischer Folgestörungen
- Physikalische Therapie, Hilfsmittelversorgung
- Ergotherapie
- Psychoonkologisches Angebot mit Einzel- und Gruppenangeboten, Entspannungsverfahren, Kreativtherapien
- Soziale Beratung zur beruflichen, häuslichen, familiären oder sozialen Situation
- Informationsvermittlung zur Erkrankung und zu gesunder Lebensführung
- Motivation und Schulung zu gesunder Lebensführung sowie zum eigenverantwortlichen Umgang mit Erkrankung und Gesundheit

Berufliche Hilfestellungen

Folgestörungen durch das EC und die durchgeführten antitumoralen Therapien können eine Beeinträchtigung der beruflichen Leistungsfähigkeit mit sich bringen. Nach einer Krebserkrankung besteht ein höheres Risiko auf Arbeitslosigkeit, Arbeitsplatzwechsel, Reduzierung der Stundenzahl und geringere Entlohnung. Eine wichtige Aufgabe der Onkologischen Rehabilitation ist es, zu helfen diese Nachteile und Risiken auszugleichen:

- Reicht die Leistungsfähigkeit der Rehabilitandinnen mittelfristig für die Anforderungen am Arbeitsplatz aus?
- Kann die Rehabilitandin ihre Tätigkeit weiterhin im bisherigen zeitlichen Umfang ausüben?

- Benötigt die Rehabilitandin eine leidensgerechte Ausstattung des Arbeitsplatzes?
- Ist ein innerbetrieblicher Arbeitsplatzwechsel nötig?
- Benötigt die Rehabilitandin Leistungen zur Teilhabe (zum Beispiel berufliche Weiterbildungsmaßnahmen)?
- Ist die Leistungsfähigkeit im Erwerbsleben aufgehoben?

Die onkologische Rehabilitation ist geeignet, Patientinnen auf ihrem Weg zurück ins Erwerbsleben kompetent zu unterstützen. Dabei wird sie dem Auftrag aus dem Grundgesetz „Niemand darf wegen seiner Behinderung benachteiligt werden“ (Art. 3 Abs. 3 Satz 2 GG) und dem Sozialgesetzbuch IX „Recht auf Teilhabe“ gerecht.

Im ärztlichen Entlassbericht der Rehabilitationsklinik wird für die Patientinnen, die sich im erwerbsfähigen Alter befinden, eine sozialmedizinische Leistungsbeurteilung erstellt, die sich neben der Beurteilung des bisherigen Tätigkeitsprofiles auch auf die Leistungsfähigkeit für den allgemeinen Arbeitsmarkt bezieht.

Evidenzen

Viele therapeutische Maßnahmen in der Onkologischen Rehabilitation werden aufgrund wissenschaftlich nachgewiesener Wirksamkeit erbracht. Entsprechende Studien werden aus methodischen Gründen meist mit den häufigen Diagnosen Brustkrebs, Prostatakrebs und Darmkrebs durchgeführt. Für die im Folgenden beschriebenen Effekte sind Evidenzen beschrieben, wir halten den Analogschluss zu Patientinnen mit EC für angemessen:

- Bewegungstherapie: Verbesserung Fatigue-Symptomatik, Erhöhung Leistungsfähigkeit und physische Funktionalität, Verbesserung Körperbild, Abnahme Depression, Verbesserung Lebensqualität (a)
- Patientenschulung: Reduzierung körperlicher Beschwerden, Verbesserung Lebensqualität, Verbesserung Stimmung (b)
- Gesundheitsbildung: Verminderung Unsicherheit, Erhöhung Lebensqualität, Verbesserung Wohlbefinden (c)
- Ernährungsschulung praktisch: gewollte Gewichtsabnahme durch praktische Intervention (d)
- Psychologische Beratung und Therapie: Besserung Lebensqualität, Besserung Fatigue und Stress, Besserung Angst und Depression (f)
- Entspannungstraining: Schmerzreduktion, Erhöhung Lebensqualität, Reduktion Angst und Depression (e)

Kostenträger und gesetzliche Grundlage

Rehabilitationsleistungen sind Leistungen zur Teilhabe, die zulasten eines Rehabilitationsträgers erfolgen können (z. B. Deutsche Rentenversicherung, gesetzliche Krankenversicherung, gesetzliche Unfallversicherung). Im Bereich der Onkologischen Rehabilitation sind die Rentenversicherungen die Leistungsträger mit der häufigsten Zuständigkeit. Nach der deutschen Sozialgesetzgebung erhalten behinderte oder von Behinderung bedrohte Menschen Rehabilitationsleistungen, um ihre Selbstbestimmung und gleichberechtigte Teilhabe am Leben in der Gesellschaft zu fördern, Benachteiligungen zu vermeiden oder ihnen entgegenzuwirken. Die Leistungen werden durch den zuständigen Rehabilitationsträger nach dem Neunten Buch Sozialgesetzbuch (SGB) und nach den für den jeweiligen Rehabilitationsträger geltenden Leistungsgesetzen (beispielweise SGB V im Falle der GKV oder SGB VI im Falle der DRV) erbracht.

Bio-Psycho-Soziales Modell

Das bio-psycho-soziale Krankheitsverständnis ist in der medizinischen wie beruflichen Rehabilitation Voraussetzung für die Initiierung (inklusive Antrag/Befundbericht) ebenso wie für die (therapeutischen) Inhalte der Rehabilitation und Planung der individuellen Reha-Ziele. Die Träger der Rehabilitation setzen dabei die Empfehlung der WHO um, die internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF; International Classification of Functioning, Disability and Health) im Bereich des Gesundheitswesens anzuwenden.

ICF

Die ICF ergänzt die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD) dort, wo nicht die Krankheiten (Diagnose und Befunde) selbst, sondern auch damit einhergehende Beeinträchtigungen unter anderem der Erwerbsfähigkeit, Mobilität, Kommunikation, Selbstversorgung, des häuslichen Lebens oder der Teilhabe am gesellschaftlichen Leben im Vordergrund der Betrachtung stehen.

9.14.2 Behandlung von Cancer-related-Fatigue

10.17	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Endometriumkarzinompatientinnen sollten über tumorassoziierte Fatigue informiert und in den verschiedenen Behandlungsphasen systematisch und wiederholt gescreent werden. Empfohlen wird das Screening nach NCCN.	
	Starker Konsens	

10.18	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Wenn im Screening ein Wert > 3 vorliegt, sollte ein diagnostisches Assessment zur weiteren Abklärung und eine spezifische Beratung zum Fatiguemanagement und bei Bedarf eine Behandlung erfolgen.	
	Starker Konsens	

10.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Bei moderater oder schwerer Fatigue sollte ein auf das körperliche Leistungs niveau abgestimmtes moderates Kraft- und Ausdauertraining angeboten werden	
Evidenzlevel 2	[633] 2: Leitlinienadaptation S3-leitlinie Palliativmedizin	
	Starker Konsens	

10.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Bei moderater oder schwerer Fatigue sollte Psychoedukation oder kognitive Verhaltenstherapie angeboten werden	
Evidenzlevel 2	[633] 2: Leitlinienadaptation S3-Leitlinie Palliativmedizin	
	Starker Konsens	

10.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Bei moderater oder schwerer Fatigue kann achtsamkeitsbasierte Stressreduktion (MBSR) und Yoga angeboten werden.	
Evidenzlevel 1	[779] 1: Leitlinienadaptation S3-Leitlinie Komplementärmedizin	
	Starker Konsens	

10.22	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Yoga sollte zur Senkung von Fatigue bei diesen Patientinnen empfohlen werden.	
Evidenzlevel 1	[779] 1: Leitlinienadaptation S3-Leitlinie Komplementärmedizin	
	Starker Konsens	

Fatigue ist eine häufige Folge von Krebskrankungen und Therapien, in der Behandlungsphase sind 70-90 % aller Patient*innen betroffen, bei einem Drittel besteht die Symptomatik noch nach Jahren (Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebskrankung Langversion 2.2 – September 2020, AWMF-Registernummer: 128/001OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>).

Die NCCN definiert tumorbedingte Fatigue als „besorgniserregendes, anhaltendes, subjektives Gefühl von körperlicher, emotionaler und /oder kognitiver Müdigkeit oder

Erschöpfung mit Bezug zur Tumorerkrankung oder Tumorbehandlung, das nicht im Verhältnis zu aktuellen Aktivitäten steht und die übliche Funktionsfähigkeit beeinträchtigt“ [780].

Zu Identifikation der tumorassoziierten Fatigue wird nach NCCN [780] ein Screening vorgeschlagen, mit Hilfe dessen auf einer numerischen Skala von 0 (keine Fatigue) bis 10 (stärkste Fatigue) der subjektive Grad der erlebten Fatigue eingeschätzt wird. Für Patienten*innen älter als 12 Jahre gilt ein Wert zwischen 0 und 3 als keine bzw. milde ausgeprägte Fatigue, zwischen 4 und 6 als moderate Fatigue und ein Wert zwischen 7 und 10 als schwer Fatigue.

Es existieren ESMO Guidelines [781] sowie NCCN-Guidelines zur cancer-related fatigue (<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1424>), außerdem werden spezielle Aspekte der Fatigue in verschiedenen deutschsprachigen Leitlinien aufgegriffen, z. B. sehr ausführlich in der S3-Leitlinie Palliativmedizin (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>) und in der Leitlinie Komplementärmedizin bei onkologischen Patienten (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/>). Eine eigene Leitlinie oder ein umfassendes separates Kapitel z B. in der Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen, gibt es derzeit noch nicht.

In den verschiedenen Leitlinien zeigen sich übereinstimmend verschieden Behandlungselemente im Umgang mit Fatigue:

- Information und Aufklärung
- Systematisches und wiederholtes Screening (mit validierten Instrumenten)
- Diagnostisches Assessment (Fokussierte Anamnese, Identifikation anderer beeinflussbarer körperlicher, psychischer und sozialer Faktoren, die zu Erschöpfung führen können; Behandlung/Beeinflussung dieser Faktoren)
- Beratung und Behandlungsangebote zum Management der Fatigue

9.14.3 Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation nach Endometriumkarzinom

Der physiotherapeutische Teil der Nachbehandlung fokussiert sich auf die Behandlung verschiedener Nebenwirkungen der Krebstherapie (Operation, Strahlentherapie oder Chemotherapie). Diese umfasst die Therapie einer Inkontinenz (ICD-10-Codes s. weiter unten), von Lymphödemen (hier: der unteren Extremitäten: ICD-10 I89.0- [11] bis hin zu Interventionen zur Linderung des Fatigue-Syndroms (ICD-10 G93.3 [11]).

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 [11] und Stuhlinkontinenz (ICD-10 R15 [11], Schmerzen, Dyspareunie (N94.1 [11] (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.

9.14.4 Therapie von Inkontinenz

9.14.4.1 Harninkontinenz

10.23	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Belastungsharninkontinenz und/oder Stuhlinkontinenz sollte den Patientinnen nach Endometriumkarzinom ein Beckenbodentraining angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Spezifische Daten zur Behandlung von Inkontinenz für Patientinnen nach einem EC 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 [782], [783], [784]. Eine weitere Option bei der Behandlung von Dranginkontinenz könnte die Behandlung mit funktioneller Elektrostimulation sein [784], [785].

In Bezug auf die Stressinkontinenz ist Beckenbodentraining nach wie vor die Therapie der Wahl [786], [787], [788]. Das Beckenbodentraining ist besonders bei Belastungs- und Mischinkontinenz und vor allem auch bei Frauen unter 60 Jahre effektiv [789]. Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass supervidiertes Training erfolgreicher ist, als wenn das Training eigenverantwortlich durchgeführt wird [787]. Werden zusätzlich zum Beckenbodentraining unterstützende Therapieformen nach entsprechender Diagnostik eingesetzt, wie beispielsweise apparatives Biofeedback oder Elektrostimulation, können diese das Beckenbodentraining verstärken [790], [791].

Bei der Behandlung von Stuhlinkontinenz gibt es eine starke Evidenz für Afterschließmuskel- bzw. Beckenbodentraining [792], [793]. Ob der zusätzliche Einsatz von Biofeedback und Elektrostimulation bessere Ergebnisse zeigen als Beckenbodentraining allein, ist unklar [792], [793].

9.14.5 Therapie von Lymphödemen

10.24	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei manifestem Lymphödem sollte den Patientinnen nach Endometriumkarzinom eine Therapie gemäß der „S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme (AWMF Reg.-Nr. 058-001) Mai 2017“ angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Durch die ausgedehnte Entfernung der Lymphknoten in pelviner bzw. zusätzlich paraaortaler Lokalisation oder durch die alleinige bzw. adjuvante Radio(chemo)therapie mit unterschiedlichen Zielvolumina, kann es zu Lymphödemen in den unteren Extremitäten kommen. Angaben zur Prävalenz variieren stark. Dies ist bedingt durch die unterschiedlichen Therapien und auch Zeitpunkte der Bestandsaufnahme.

Langzeitbeobachtungen zeigen eine Zunahme noch 10 Jahre nach Therapie [794]. 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, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/058-001>).

Bereits vor OP als Ausgangsbefund und regelmäßig danach sollen beide Beine gemessen werden. Als günstige Messzeitpunkte bieten sich z.B. die onkologischen Nachsorgertermine 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 [795].

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 [796], [797]. Für die bleibende Volumenreduzierung der Lymphödeme eignen sich vor allem die Kompression (Bandagen oder Bestrumpfung) wie auch die Lasertherapie [798], [799]. 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 [800].

Für die Wirksamkeit der manuellen Lymphdrainage als Ödemprävention gibt es derzeit keinen Hinweis.

Konsultationsfassung

10 Fragile Patientinnen/Geriatrisches Assessment

11.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Therapieentscheidungen für ältere Patientinnen sollen von den aktuellen Standardempfehlung ausgehen und durch den Allgemeinstatus, die Lebenserwartung, die Patientenpräferenz und eine individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung modifiziert werden.	
	Starker Konsens	
11.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Die Determinierung des Allgemeinstatus bei Patientinnen, die älter als 75 Jahre sind, sollte durch ein geriatrisches Assessment oder durch einen Screening/Geriatrisches Assessment-Algorithmus bestimmt werden, insbesondere wenn ein operativer Eingriff mit Vollnarkose oder eine Chemotherapie geplant ist, um Komplikationen zu minimieren sowie die Therapieadhärenz, Chemotherapietolerabilität und möglicherweise das Überleben zu verbessern.	
Evidenzlevel 3	[801], [802], [803], [804], [805], [806], [758]	
	Starker Konsens	
11.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Die alleinige Betrachtung des kalendarischen Alters wird der Komplexität und Vielschichtigkeit des Allgemeinstatus nicht gerecht. Vielmehr sollte ein geriatrisches Assessment und Management therapie-relevante geriatrische Domänen (insbesondere Funktionalitäts-assoziierte Parameter wie Aktivitäten des täglichen Lebens, Mobilität, Kognition, Stürze und Morbiditäts-assoziierte Parameter wie Multimedikation, Ernährung, Fatigue und Zahl der Komorbiditäten) beinhalten, um die Therapieauswahl entsprechend anzupassen und supportive Maßnahmen einzuleiten.	
Evidenzlevel 3	[801], [802], [758], [807], [808]	
	Starker Konsens	

Auch wenn die Evidenzlage für ältere Patientinnen mit EC limitiert ist, liegen zunehmend viele, teils interventionelle Studienergebnisse älterer Patientinnen mit onkologischen Erkrankungen vor. Diese haben zwischenzeitlich Eingang in nationale und internationale evidenzbasierte onkologische Leitlinien gefunden [801], [802], [758], [807].

Die Identifikation der fragilen Patientin gelingt mithilfe des umfassenden geriatrischen Assessments (GA) oder mit einem vorgesetzten validiertem Screeningtool. Das GA ist ein multidimensionaler diagnostischer Prozess, der versucht, relevante Aspekte der älteren Patientin mit validierten Tools zu erfassen, die für die Therapie der älteren Patientin relevant sind. Die einzelnen zur Verfügung stehenden Tests inkl. derer Testgrößen sind der S1 Leitlinie „Geriatrisches Assessment der Stufe 2“ zu entnehmen [807]. Gemäß der SIOG (International Society of Geriatric Oncology) ersetzen Screeningtools kein umfängliches GA, sind allerdings im Alltag geeignet, um ältere Patienten zu identifizieren, die von einem GA profitieren [802]. Gut an onkologischen Patienten untersuchte Screeningtools sind bspw. der G8, der VES-13, der Groningen Frailty Indicator (GFI) [802].

Bourgin et al. publizierten ein Review über das operative Vorgehen der älteren Patientin mit EC 2016 [804]. Die Schlussfolgerungen der Autoren fußen auf 16 operativen Studien mit älteren Patientinnen. Die Untergrenze des Alters zum Einschluss der Patientin variierte zwischen 63 und 80 Jahren. Die Studien haben zwischen 115 und 1682 Patientinnen eingeschlossen. 2 Studien waren prospektiv randomisiert, 2 retrospektive Studien fußen auf prospektiven Datenbanken, 7 Studien waren prospektive Kohortenstudien und 5 retrospektive Kohortenstudien. 8 Studien haben verschiedene operative Zugänge miteinander verglichen, während die übrigen 8 Studien verschiedene Alterssubgruppen miteinander verglichen. In 8 Studien wurde der laparoskopische, in 4 Studien der robotische, in 2 Studien offene und 2 Studien der vaginale Zugang untersucht. Die Autoren kommen zu folgenden Schlussfolgerungen. Die ältere Patientin mit EC leidet an einem biologisch aggressiveren Malignom und wird oft unterbehandelt. Der aggressivere Tumortyp verlangt eine optimale, vom onkologischen Befund ausgehende, operative Versorgung, welche ggf. auch eine Lymphadenektomie einschließt. Der operative Zugang sollte laparoskopisch sein und ein GA zur Determinierung der Fragilität beinhalten [804].

Ahmed et al. veröffentlichten 2018 erste Ergebnisse einer prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie mit insgesamt 189 Patientinnen älter 70 Jahre mit der präoperativen Verdachtsdiagnose eines fortgeschrittenen EC oder Ovarialkarzinoms [806]. Die Patientinnen erhielten eine Kurzform eines GA, welcher das Ausmaß der Fragilität mit einem Punktewert von 0-10 quantifizierte. Als primärer Endpunkt der Studie wurde eine Assoziation zwischen auffälligem GA und der postoperativen Komplikationsrate gewählt. In der Gesamtkohorte aller Patientinnen war das verkürzte GA mit dieser nicht assoziiert ($p=0,134$). Aufgrund eines relativen großen Anteils an Patientinnen mit benigner Erkrankung (21,4%) wurden zwei ungeplante Subgruppenanalysen durchgeführt. In der Kohorte gynäkologische Malignome aller Stadien zeigte sich keine statistisch bedeutsame Assoziation zwischen GA und Komplikationsrate (HR: 1.195; 95%-CI: 0.963 – 1.488; $p= 0,089$ pro steigenden Punkt im GA). In der Kohorte fortgeschrittene gynäkologische Malignome im Stadium III/IV konnte ein statistisch bedeutsamer Zusammenhang ermittelt werden (HR: 1.290; 95% CI: 1.006 – 1.674; $p=0,0456$ pro steigenden Punkt im GA) [806].

Driver et al. publizierten 2017 die Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie mit 88 Patientinnen mit EC älter als 60 Jahre [805]. In dieser Kohorte war das Vorliegen wenigstens eines Markers für Fragilität (Hypoalbuminämie, Anämie, BMI \leq 20kg/m², ungewollter Gewichtsverlust, ECOG 2 und größer, Osteopenie oder Osteoporose und Charlson Comorbidity Score) mit einer verschlechterten Prognose (Rezidiv, erkrankungsspezifisches Überleben, Gesamtüberleben) vergesellschaftet [805].

Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) publizierten 2018 eine Leitlinie zur Versorgung älterer Patienten, die eine Chemotherapie erhalten sollen [801]. Zusammenfassend sollen Patienten mit 65 Jahren und älter einem GA zugeführt werden, um nicht onkologische Probleme zu identifizieren. Das GA sollte dabei wenigstens die Bewertung der Funktion, Nebenerkrankungen, Stürze, Depression, Kognition und Nutrition umfassen. Zur Abschätzung des Risikos unerwünschte Nebenwirkungen der intendierten Systemtherapie zu erleiden, sollen entweder das Tool der Cancer and Aging Research Group (CARG) oder die Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) verwendet werden. Der G8 Screeningtest oder der Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) kann zur Abschätzung des Einflusses der Fragilität auf die Mortalität herangezogen werden (2). Ferner soll ein Tool verwendet werden, um die Lebenserwartung ohne Betrachtung der onkologischen Prognose abzuschätzen. Zusammenfassend sollen diese Maßnahmen gebündelt mit der onkologischen Situation zu einer individuellen Indikationsstellung der Systemtherapie führen und ferner sollen nicht-onkologische Probleme interdisziplinär gelöst werden [801].

Nadaraja et al. publizierten 2020 eine unizentrische, randomisierte Studie mit 114 Patienten älter als 70 Jahren mit gynäkologischen, urologischen Malignomen und nicht-kleinzeligen Bronchialkarzinom [803]. Im Standardarm erhielten die Patienten die Systemtherapie nach Vorgabe des Prüfarztes. Im experimentellen Prüfarm erhielten die Teilnehmer zunächst den G8 Screeningtest und wurden bei Auffälligkeiten einem geriatrischen Assessment (GA) unterzogen, um im Anschluss die Systemtherapie durchzuführen. Hinsichtlich des primären Endpunktes, protokollgerechtes Durchführen der indizierten Systemtherapie, zeigte sich kein Unterschied. Patienten im Interventionsarm zeigten eine klinisch aber nicht statisch bedeutsame niedrigere Rate an Grad 3 und Grad 4 Nebenwirkungen ($p=0,055$). Die Durchführung des GA führte bei 75% der Patienten zu einer Intervention wie die Veränderung der Begleitmedikation, das Einleiten von Rehabilitationsmaßnahmen und Ernährungsberatung 4 Patienten (8%) erhielten aufgrund des GA die Systemtherapie in der dosisreduzierten Dosierung [803].

Van Walree et al. publizierten 2020 die Ergebnisse einer prospektiven, nicht interventionellen Kohortenstudie zur Erfassung von Einflussfaktoren auf die Lebensqualität während der ersten zwei Jahre der onkologischen Nachsorge an 296 Patientinnen mit EC [808]. Die eingeschlossenen Patientinnen wurden mit dem QLQ-C30 Fragebogen der European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) hinsichtlich fünf funktioneller Subskalen zu vier Zeitpunkten (Abschluss der adjuvanten Therapie, 6, 12 und 24 Monate nach Therapieende) untersucht. Diese Ergebnisse wurden in einem weiteren Schritt mit den Befunden einer nicht onkologischen Kontrollgruppe aus dem niederländischen EntERpanel verglichen. Schlussendlich zeigte sich, dass die Lebensqualität hinsichtlich physical and role functioning der Patientinnen mit EC zu Beginn höher war als in der Kontrollgruppe, sich aber nach 24 Monaten wieder anglich. Als ungünstige Einflussfaktoren auf eine eingeschränkte Lebensqualität wurde das Vorliegen von Nebenerkrankungen, nicht, aber des kalendarischen Alters ermittelt. Die Autoren

schließen aus den Befunden, dass den Patientinnen mit EC und weiteren Erkrankungen einer sorgfältigen Nachsorge zugeführt werden sollen.

Konsultationsfassung

11 Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient.

Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [809]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der Leitlinie EC 2018, der neuen starken Empfehlungen („soll“) der aktualisierten Leitlinie Endometriumkarzinom, der Ergebnisse der bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im [Leitlinienreport](#) dargelegt.

Nach zwei Online-Sitzungen dieser AG wurden 5 neue Qualitätsindikatoren (QI) definiert und angenommen, sodass das finale Set aus 9 QI besteht.

Tabelle: Qualitätsindikatoren

Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.

Die Qualitätsindikatoren 2, 3, 4, 8 und 9 sind mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren (Stand: 05/2022).

Tabelle 20: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 1: Keine LNE bei Endometriumkarzinom c/pT1a, G1/2, cN0, LVSI neg. (modifiziert 2022)

Zähler Patientinnen des Nenners mit systematischer LNE	Nenner Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Endometriumkarzinom, c/p T1a, G1/G2, cN0, LVSI neg.	Beim low risk Endometriumkarzinom (entsprechend ESGO/ESTRO-Klassifikation), kann eine Sentinel-Lymphadenektomie durchgeführt werden.	EG A, LoE 1 Qualitätsziel: Keine systematische Lymphadenektomie bei Endometriumkarzinom c/p T1a, G1/G2, cN0, LVSI neg.
--	---	--	---

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 2: Keine adjuvante Chemotherapie bei Typ I-Endometriumkarzinom im Stadium pT1a/b, G1 oder G2, cN0/pNsn0 p53-wt (modifiziert 2022)

Zähler Patientinnen des Nenners mit adjuvanter Chemotherapie Nenner Alle Patientinnen mit Erstdiagnose eines endometrioiden oder anderen Typ I-Endometriumkarzinoms (ICD-0: 8380/3, 8570/3, 8263/3, 8382/3, 8480/3), pT1a/b G1 cN0/pNsn0 p53-wt o. pT1a/b G2 cN0/pNsn0, p53-wt		EK, starker Konsens Qualitätsziel: Keine adjuvante Chemotherapie bei Typ-I-Endometriumkarzinom pT1a/b G1 cN0/pNsn0 p53-wt o. pT1a/b G2 cN0/pNsn0 p53-wt
---	--	--

QI 3: Beratung durch Sozialdienst

Zähler Anzahl Patientinnen mit Beratung durch den Sozialdienst Nenner Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Endometriumkarzinom und Behandlung in der Einrichtung	Die medizinisch-onkologische Rehabilitation dient der spezifischen Behandlung von Krankheits- und Therapiefolgestörungen. Alle Patientinnen mit Endometriumkarzinom sollen über die gesetzlichen Möglichkeiten zur Beantragung und Inanspruchnahme von Rehabilitationsleistungen informiert und beraten werden.	EK, Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig Beratungen durch den Sozialdienst
---	---	--

QI 4: Vorstellung in der Tumorkonferenz (modifiziert 2022)

Zähler Patientinnen des Nenners mit Vorstellung in der Tumorkonferenz Nenner Alle Patientinnen mit Endometriumkarzinom	Alle Patientinnen mit Endometriumkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.	EK, starker Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig Vorstellung der Patientinnen in der Tumorkonferenz Teilnehmende Tumorkonferenz: Operateur, Radiologe, Pathologe,
---	---	---

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
		Strahlentherapeut, Gynäkologischer Onkologe, Internistischer Onkologe (sofern Systemtherapie von internistischem Onkologen durchgeführt wird)

QI 5: Immunhistochemische Bestimmung von p53 sowie der MMR-Proteine (neu 2022)

Zähler Patientinnen des Nenners mit immunhistochemischer Bestimmung von p53 u. der MMR-Proteine Nenner Alle Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose eines Endometriumkarzinom (inkl. M1)	Bei allen histologisch diagnostizierten primären Endometriumkarzinom soll eine immunhistochemische Bestimmung von p53 sowie der MMR-Proteine durchgeführt werden.	EG A, LoE 4 Qualitätsziel: Möglichst häufig Bestimmung von p53 sowie der MMR-Proteine
--	---	--

QI 6: POLE-Untersuchung (neu 2022)

Zähler Patientinnen des Nenners mit POLE-Untersuchung Nenner Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Endometriumkarzinom >pT1a u./o. G3 u./o. p53-abn u./o. LVSI pos. u./o. MSI/MMR pos. oder Erstdiagnose Typ 2-Endometriumkarzinom (serös, klarzelliges, Karzinosarkom) (ICD-0: 8380/03, 8441/3, 8310/3, 8020/3, 8323/3, 9110/3, 8070/3, 8144/3, 9111/3, 8980/3)	Eine Mutationsanalyse der Exonuclease-Domäne von POLE soll bei den molekularen Subtypen p53mt/abn und MMRd durchgeführt werden.	EG A, LoE 4 Qualitätsziel: Möglichst häufig POLE-Untersuchung
---	---	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 7: Postoperativ alleinige vaginale Brachytherapie (neu 2022)

<p>Zähler Patientinnen des Nenners mit postoperativer alleiniger vaginaler Brachytherapie</p> <p>Nenner Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Endometriumkarzinom Stadium pT1b, G1 oder G2 pNX/0, p53-wt, L1CAM negativ, ohne extensive LVSI mit OP</p>		EG A, LoE 2 Qualitätsziel: Möglichst häufig alleinige vaginale Brachytherapie
--	--	--

QI 8: Perkutane Strahlentherapie mit simultaner Chemotherapie (PORTEC 3-Schema) (neu 2022)

<p>Zähler Patientinnen des Nenners mit simultaner Chemotherapie (PORTEC 3-Schema)</p> <p>Nenner Alle Patientinnen mit Erstdiagnose endometrioides (Morphologie-Code: 8380/3) Endometriumkarzinom pT1b o. pT2, p53-abn, POLE-wt u. perkutaner Strahlentherapie</p>		EG A, LoE 3 Qualitätsziel: Möglichst häufig simultane Chemotherapie (PORTEC 3-Schema)
---	--	--

QI 9: Adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel (neu 2022)

<p>Zähler Patientinnen des Nenners mit Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel</p> <p>Nenner</p>		EG A, LoE 2 Qualitätsziel: Möglichst häufig adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin u. Paclitaxel
---	--	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Patientinnen mit Erstdiagnose Endometriumkarzinom und adjuvanter Chemotherapie		

Konsultationsfassung

12 Versorgungsstrukturen

12.1 Vorbemerkungen

Das EC ist das häufigste Genitalkarzinom der Frau. Das Erkrankungsalter liegt konstant um die 70 Jahre. Die Inzidenz und die Mortalität steigen langsam. Für das EC existiert keine direkte Primär- und auch keine Sekundärprävention. Lediglich indirekt durch Verhaltensvariation mit Gewichtsregulation ist eine Risikoreduktion möglich. Bei einer Anzahl von Frauen mit Teilnahme am gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramm für das Zervixkarzinom erfolgt die Zufallsdiagnose eines EC.

In Deutschland wurden Strukturen geschaffen, die die Diagnostik, Therapie und Nachsorge umfassend regeln und damit zu besseren Ergebnissen führen. Diese Strukturen werden kontinuierlich weiterentwickelt: Ziele zur Verbesserung der möglichen Krebsprävention, Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen, Sicherstellung einer effizienten onkologischen Behandlung und Stärkung der Patientenorientierung sind im Nationalen Krebsplan (<http://www.bmg.bund.de/praevention/nationaler-krebsplan.html>) aufgenommen worden.

Klar wurde die Notwendigkeit zur Evaluation der Versorgungssituation in Deutschland erkannt sowie auch die Notwendigkeit von Studien zur Erhebung des Langzeit-Follow-ups und der Ausbildungssituation.

Nun liegt der 10-Jahres-Status-quo der Versorgungsdaten zu Patientinnen mit EC behandelt in zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren vor ([Kennzahlenauswertung 2020, https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2020/04/qualitaetsindikatoren_gynaekologische-krebserkrankungen_2020-A1_200402.pdf?v=44353574](https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2020/04/qualitaetsindikatoren_gynaekologische-krebserkrankungen_2020-A1_200402.pdf?v=44353574)) vor. Aufgrund der nun vorliegenden Daten wurden die Strategien des Nationalen Krebsplans modifiziert. Für das EC ergaben sich hier allerdings keine Änderungen.

Die Datenlage zum Thema Versorgungsstrukturen der Frau mit EC ist weiterhin auf wenige Studien beschränkt. Eindeutige evidenzbasierte Aussagen zu Effekten von Versorgungsstrukturen auf patientinnenbezogene Outcomeparameter in Deutschland sind nur eingeschränkt möglich.

12.2 Behandlung in onkologischen Zentren

13.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom sollten von einem interdisziplinären Team behandelt werden. Dieses Team sollte im sektorenübergreifenden Netzwerk alle notwendigen Fachdisziplinen beinhalten. Dies wird am ehesten in einem zertifizierten Zentrum realisierbar sein.	
	Starker Konsens	

12.2.1 Interdisziplinäre und sektorübergreifende Versorgung

Die Versorgung der Patientin mit Verdacht auf EC beziehungsweise der Diagnose EC 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 [810], [811]. Grundlage für diese Versorgung ist die im Rahmen des Nationalen Krebsplans aufgestellte Definition von Zentren: „Ein Netz von qualifizierten und gemeinsam zertifizierten, interdisziplinären und transsektoralen, ggf. standortübergreifenden Einrichtungen (Krankenhäuser, Praxen, Rehabilitationseinrichtungen), die, sofern fachlich geboten, möglichst die gesamte Versorgungskette für Betroffene abbilden, bildet ein Zentrum“ [810].

Die Arbeit der Zentren richtet sich nach den betreffenden Organkrebsleitlinien sowie den relevanten Querschnittsleitlinien (z. B. Palliativmedizin) des Leitlinienprogramms Onkologie.

Ergebnisse von Befragungen in zertifizierten Brust- und Darmkrebszentren konnten zeigen, dass die Umsetzung des beschriebenen Zentrumskonzepts aus Sicht der Leistungserbringer positive Auswirkungen auf die Qualität der Versorgung der Patienten in den zertifizierten Netzwerken hat [812], [813] und zudem die Patientinnenzufriedenheit sehr hoch ist [814], [815], [816]. Darüber hinaus zeigen die Auswertungen der leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren in zertifizierten Zentren, dass die Leitlinieninhalte gut umgesetzt werden und die Patientinnen entsprechend leitliniengetreu behandelt werden [817].

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 [810], [818].

Seit 2008 werden Gynäkologische Krebszentren von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) zertifiziert.

Die Kennzahlenauswertung 2020 im Jahresbericht der Zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren Auditjahr 2019 – Kennzahlenjahr 2018 (https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2020/04/qualitaetsindikatoren_gynaekologische-krebskrankungen_2020-A1_200402.pdf?v=44353574) weist zum 31.12.2019 155 zertifizierte Zentren auf. Bei Erstellung der Vorläuferversion waren es noch 100 zertifizierte Zentren (Stand März 2014). Dies zeigt die kontinuierliche Steigerung der zertifizierten Zentren seit Beginn der Zertifizierung im Jahre 2008.

Die Qualitätsindikatoren der vorliegenden Leitlinie sind in [Kapitel 12](#) beschrieben.

Insgesamt werden zwischen 43 bis 50 % aller gynäkologischen Karzinome in zertifizierten Zentren behandelt [819]. Mittlerweile liegen aufgrund der hohen Behandlungszahlen auch entsprechende Informationen über die Umsetzung der Qualitätsindikatoren der einzelnen Leitlinien vor, sodass eine Zurückspiegelung der Einzeldaten für die Leitlinienkommissionen möglich ist. Die gynäkologischen Tumoren Ovarialkarzinom, Zervixkarzinom und EC sind alle mit S3-Leitlinien aus dem Onkologischen Leitlinienprogramm hinterlegt. Zu den Karzinomen Vulvkarzinom, Vaginalkarzinom und sonstige Tumoren (Trophoblastumoren und Sarkome) liegen S2k-Leitlinien vor. Somit ist die Diagnostik, Therapie und Nachsorge der gynäkologischen Karzinome durch Empfehlungen und Statements aus Leitlinien sehr gut abgedeckt.

Analog zu den Brustkrebszentren wird auch hier die Etablierung einer flächendeckenden Versorgung angestrebt, damit die Versorgung der Patientin mit gynäkologischen Karzinomen in qualitätsgesicherter, zertifizierter, interdisziplinärer und sektorenübergreifender Form stattfindet. Insbesondere aufgrund der steigenden Anzahl von Neuerkrankungen im Alter > 70 Jahren mit entsprechender Komorbidität ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit ausgewiesener und überprüfter Experten umso wichtiger. Trotz der insgesamt guten Prognose des EC konnte inzwischen gezeigt werden, dass Patientinnen mit EC einen Behandlungsvorteil haben, wenn sie von spezialisierten gynäkologischen Onkologen behandelt werden [820], [821].

Da bei der Diagnose einer Endometriumhyperplasie mit Atypien im Abradat oder der Endometriumbiopsie häufig schon ein invasives EC vorliegt, sollte bereits bei primärer Diagnose einer Endometriumhyperplasie mit Nachweis von Atypien die Therapie an einem spezialisierten Zentrum erfolgen [408]. Insbesondere bei aggressivem histologischem Typ, höherem Grading und fortgeschrittenem Stadium resultiert durch die Behandlung von spezialisierten gynäkologischen Onkologen eine deutliche Verbesserung des rezidivfreien Intervalls und Gesamtüberlebens [822].

Daher ist in zertifizierten Zentren die qualitative und quantitative Expertise der Behandelnden, zum Beispiel über die Schwerpunktbezeichnung Gynäkologische Onkologie [823] oder die Anzahl der durchgeführten operativen und systemischen Therapien nachzuweisen [824]. Patientinnen mit EC, die an einem Zentrum mit hoher Fallzahl operiert werden, haben eine geringere Mortalität [824], [825]. Mindestfallzahlen sind notwendig, um eine qualitätsgesicherte Versorgung nach derzeitigem Standard zu ermöglichen [824], [825]. Des Weiteren muss in den behandelnden gynäkologischen Krebszentren ein zeitnahe Therapiebeginn gewährleistet sein. Eine Therapieverzögerung hat nachweislich einen negativen Einfluss auf das Überleben der Patientin [826]. Ziel muss es sein, dass die Patientin mit der Diagnose EC die Möglichkeit hat, sich an die Zentren zu wenden, die ihre

Qualität transparent darstellen und die entsprechenden Kriterien erfüllen [810], [818], [827].

12.2.2 Zentrumsbegriff - Interdisziplinäre Tumorkonferenzen

13.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Alle Patientinnen mit Endometriumkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die interdisziplinäre Tumorkonferenz ist das zentrale Element für die erforderliche Koordination der verschiedenen Versorgungsstufen und patientinnenbezogenen Entscheidungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge, an der die verschiedenen Behandlungspartner beteiligt sind. Hier werden die Entscheidungen über die diagnostischen und therapeutischen Behandlungsabläufe der Patientinnen festgelegt. Die Festlegung des interdisziplinär abgestimmten Behandlungskonzeptes für eine Patientin mit Erstmanifestation oder neu aufgetretenem Rezidiv/Metastasen eines EC im Rahmen dieser interdisziplinären Tumorkonferenz wird als zentrale Voraussetzung angesehen, um patientinnenbezogen optimale onkologische Behandlungsergebnisse bei gleichzeitig geringstmöglicher Morbidität zu erreichen. Deshalb ist die interdisziplinäre Tumorkonferenz ein zentraler Punkt bei der Zertifizierung. Die interdisziplinäre Tumorkonferenz zur Behandlung von Patientinnen mit EC besteht zumindest aus einem/r anwesenden Gynäkologischen Onkologin/en, Pathologin/en, Radiologin/en und Strahlentherapeutin/en. Weitere Disziplinen werden bei Bedarf hinzugezogen. Diese Zentrumsstrukturen müssen im Gesundheitssystem finanziert werden. Die Versorgung der Patientinnen sollte auf die Einheiten fokussiert sein, die das gesamte Spektrum der Standardtherapien anbieten, um hier eine umfassende, qualitätsgesicherte Versorgung der Patientin bei gleichzeitiger optimaler Nutzung der beschränkten Ressourcen zu ermöglichen. Ressourcen sollten gezielt eingesetzt werden, die Diagnostik und Therapie leitliniengerecht und die Qualität durch entsprechende Dokumentation nachprüfbar sein [818], [827]. Im Dezember 2019 hat der G-BA bundeseinheitliche Qualitätsanforderung für die Übernahme von besonderen Aufgaben durch Krankenhäuser der Spaltenmedizin beschlossen. Diese Aufgaben sind über Zentrumszuschläge zu finanzieren, da es sich um Leistungen für andere Leistungserbringer oder um übergreifende Aufgaben handelt. Zertifizierte Onkologische Zentren sind erfolgreicher Bestandteil dieser Beratungen gewesen und damit zuschlagsberechtigt.

12.2.3 Interdisziplinäre Versorgungskette

Das erste Glied in der Versorgungskette ist die niedergelassene Frauenärzt*in, die/der die Patientin mit Endometriumkarzinom entweder durch einen auffälligen zytologischen oder klinischen Befund im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen oder durch die auffallende Symptomatik identifiziert.

Am 03. April 2013 wurde das Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -Registergesetz – KFRG) beschlossen. Im Rahmen des Gesetzes wurde unter anderem der Aufbau von zwei Screening-Programmen – nämlich für Zervixkarzinom und Kolonkarzinom/Rektumkarzinom – etabliert. Damit haben gesetzlich Versicherte Anspruch auf die kostenlose Teilnahme am organisierten Screening. Nach der gynäkologischen Untersuchung und bei Vorliegen eines auffälligen zytologischen Abstriches wird die Patientin bei entsprechender Expertise entweder vor Ort oder in einer zertifizierten Gynäkologischen Dysplasie-Sprechstunde/-Einheit weiter histologisch abgeklärt.

Konsultationsfassung

12.2.3.1 Konsentierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe

Versorgungsstrukturen Versorgungsschritte

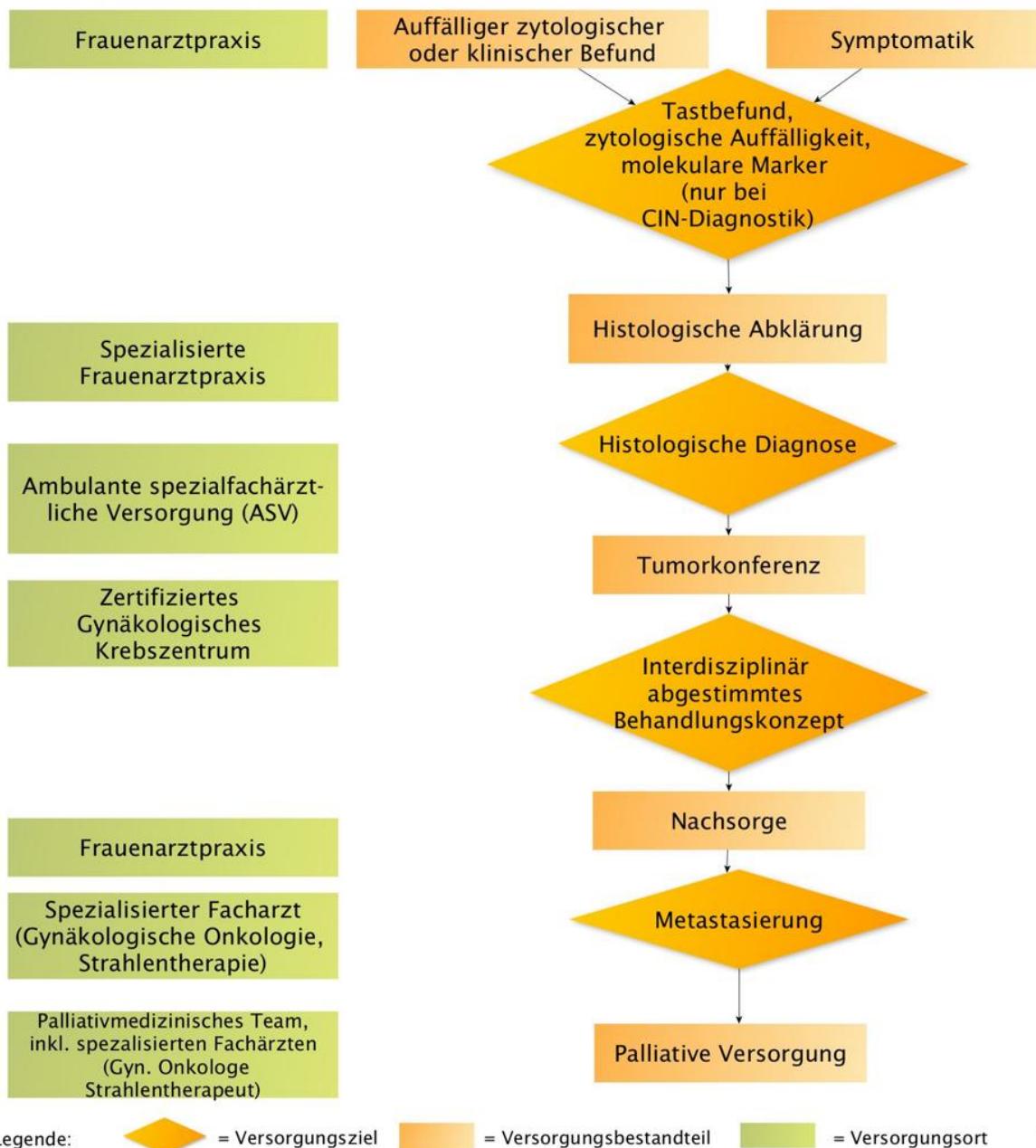
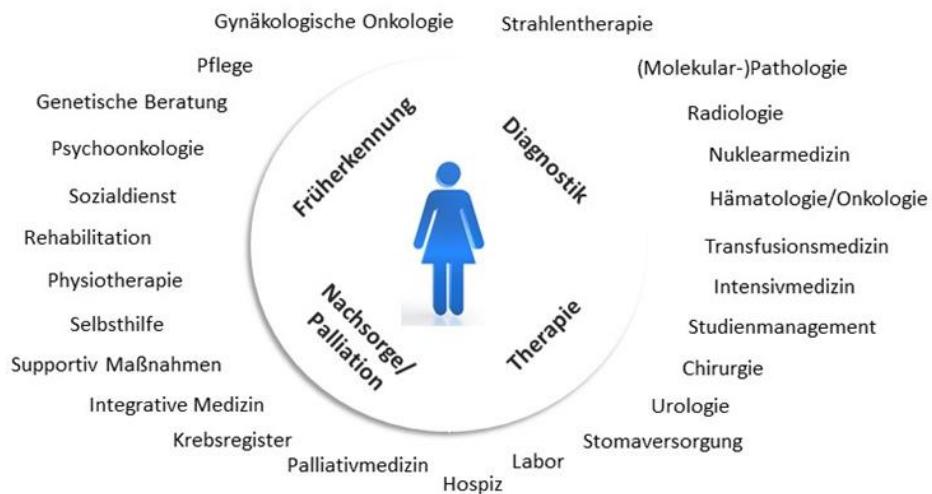


Abbildung 12: Versorgungsstrukturen für die Diagnose und Therapie des Endometriumkarzinoms

Behandlungsnetzwerk im zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrum



DKG Zertifizierung
KREBSGESELLSCHAFT

Abbildung 13: Behandlungsnetzwerk im zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrum

Hintergrund

Mit histologischer Bestätigung der Verdachtsdiagnose und Einschätzung des klinischen Tumorstadiums erfolgt die Überweisung der Patientin an eine Einheit, welche die entsprechende Diagnostik und Therapieoptionen gewährleistet. Hierzu sind von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO), die zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren etabliert worden [811], [810]. 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 Hämatoonkologen und internistische Onkologen (BNHO) möglich.

12.2.4

Die „Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung“ (ASV)

Nicht in allen Regionen Deutschlands gibt es ein zertifiziertes Gynäkologisches Krebszentrum. Um aber auch in solchen Gebieten eine qualitätsgesicherte

Versorgung zu sichern, wurde die sogenannte Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung geschaffen, kurz „ASV“. Auch hier arbeiten spezialisierte Ärzte verschiedener Fachrichtungen in einem Team zusammen und übernehmen gemeinsam die Diagnostik und Behandlung. Eine ASV wird von Krankenhäusern, niedergelassenen Fachärztinnen und Medizinischen Versorgungszentren angeboten.

12.2.5

Longitudinale Dokumentation der Patientinnengeschichte

Entscheidend in der gesamten Versorgungskette ist, dass die Informationen aus den einzelnen Versorgungsbereichen gesammelt und systematisch dokumentiert werden, um versorgungsrelevante Aussagen zur Prozess-, Struktur- und Ergebnisqualität treffen zu können.

Diesen Ansatz verfolgt das Krebsfrüherkennungs- und -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. Dieser Datensatz wird regelmäßig überarbeitet. In dem Basisdatensatz sind auch die erforderlichen Datenfelder für die Abbildung der planungsrelevanten Qualitätsindikatoren erarbeitet sowie Qualitätssicherungsmaßnahmen aus dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) oder aus den verschiedenen Bereichen der Versorger des Gesundheitssystems abgebildet.

Nach Eingabe der Daten durch die Versorger sollen durch eine zentrale Datendokumentation und -auswertung durch die klinischen Krebsregister der Bundesländer die notwendigen Informationen den behandelnden Ärzt*innen und Patient*innen zur Verfügung gestellt werden.

Aufgrund der Qualität der S3-Leitlinien ist es möglich, entsprechende Qualitätsindikatoren für das Zertifizierungssystem und damit die Überprüfung für den Versorgungsalltag zu schaffen. Im Rahmen des Zertifizierungssystems der Gynäkologischen Krebszentren wurden aus den Leitlinien entsprechende Qualitätsindikatoren entnommen, die über die letzten Jahre kontinuierlich überprüft wurden. Diese Ergebnisse werden der Zertifizierungskommission zurückgespiegelt, um zu sehen, ob eine Verbesserung oder Umsetzung im Rahmen der alltäglichen klinischen Versorgung stattgefunden hat. Zusätzlich können aber auch Empfehlungen zur Streichung oder zur Integration neuer Qualitätsindikatoren in das Zertifizierungssystem vonseiten der Leitlinienkommission gegeben werden. Erstes zum Beispiel bei einer Normwert-Erfüllung über mehrere Jahre, an der keine Verbesserung der Versorgungsqualität mehr erreicht werden kann. Letzteres, wenn neue aktuelle Erkenntnisse in die tägliche Patientinnenversorgung integriert werden sollten.

Somit funktioniert das System der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren, der hochqualitativen Leitlinien mit ihren Qualitätsindikatoren und die Krebsregistrierung in einem Qualitätszyklus Onkologie in vorbildlicher Weise. Durch den Fortschritt der ständigen Weiterentwicklung unterstützt dieses System die hochqualitative Versorgung der Patientin mit EC.

Diese hochqualitativen Qualitätsindikatoren bilden auch die Grundlage für das IQTiG im Rahmen der gesetzlichen Qualitätssicherungsmaßnahmen. (siehe gesondertes [Kapitel 12](#)).

12.2.6 Möglichkeit zur Aus- und Weiterbildung

13.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Ärztliche Aus- und Weiterbildung in der Behandlung der Patientin mit Endometriumkarzinom sollte in einem Gynäkologischen Krebszentrum/Onkologischen Zentrum erfolgen.	
	Starker Konsens	

Der Leitliniengruppe sind keine Metaanalysen, randomisierte Studien oder Beobachtungstudien zur speziellen Ausbildungs- und Weiterbildungssituation beim EC 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 EC behandeln, sollte sich auf zertifizierte Netzwerke konzentrieren, um durch hohe Fallzahlen, durch Interdisziplinarität und Kompetenzbündelung eine hohe Ausbildungsqualität bezüglich der Umsetzung der Leitlinie und neuster Standards zu gewährleisten [\[810\]](#), [\[818\]](#), [\[827\]](#). 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 Tumortherapie 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 in den letzten Jahren leicht rückläufig. Es zeichnet sich ab, dass zukünftig die Anzahl der Personen in der spezialisierten Weiterbildung geringer und damit die zukünftige Versorgung der Patientin mit gynäkologischen Karzinomen schwieriger wird [\[823\]](#), [\[827\]](#).

13 Forschungsfragen

Die Mitglieder der Leitliniengruppe machen zunächst darauf aufmerksam, dass die rekrutierende Studie (ECLAT) zur therapeutischen Relevanz der systematischen Lymphonodektomie konsequent unterstützt wird, da hier eine Antwort auf RCT-Niveau erreichbar ist.

Weitere Informationen siehe: <https://ago-ovar.de/profil/offene-studien/>

Bei der Auswertung der systematisch recherchierten Literatur fanden die Mitglieder der Leitliniengruppe folgende Fragen, die in Zukunft durch qualitativ hochwertige Studien beantwortet werden sollten:

- Evaluation der prognostischen und prädiktiven Relevanz der neuen molekularen Klassifikation des Endometriumkarzinoms.
Da RCTs zu diesem Thema eher nicht zu erwarten sind, scheinen prospektive Kohortenstudien, z. B. im Rahmen von Registern der zertifizierten gynäkologischen Krebszentren, eine sinnvolle Option.
- Das Progressionsrisiko der komplexen, nicht atypischen Endometriumhyperplasie sollte genauer erfasst (Register) werden.
- Die prognostische und prädiktive Relevanz (Ansprechen, Progression, Rezidiv) der molekularen Klassifikation für die fertilitätserhaltende Therapie von Frauen mit atypischer Endometriumhyperplasie und fruhem EC sollte retrospektiv (Auswertung vorhandener Kollektive) und prospektiv (Register) evaluiert werden.
- Die prognostische, prädiktive und therapeutische Relevanz der Sentinel Node Biopsie sollte idealerweise durch RCTs evaluiert werden. Diese erscheinen jedoch eher nicht realistisch. Deswegen sollten hochwertige prospektive Registerstudien (s. o.) angestrebt werden.
- Evaluation der onkologischen Sicherheit von minimal invasiven Operationsmethoden (Laparoskopie, robotisch) zumindest durch hochwertige prospektive Registerstudien.
- Evaluation der Rolle der operativen Tumorreduktion, der palliativen Hysterektomie und der vorhergehenden neoadjuvanten Chemotherapie bei fortgeschrittenem EC (Register).
- Evaluation der optimalen Sequenz von adjuvanter (Chemo-)Radiotherapie und adjuvanter Chemotherapie.
- Evaluation der Kombination Chemo- plus perkutane Strahlentherapie versus Chemo- plus vaginale Brachytherapie.
- Evaluation von risikoadaptierten Nachsorgekonzepten.
- Evaluation neuer medikamentöser Therapiekonzepte (z. B. Trastuzumab, Immuncheckpointinhibitoren) in RCTs.
- Evaluation der Detektionsrate von Keimbahnmutationen der MMR-Gene als Folge der systematischen Durchführung der molekularen Klassifikation der EC.
- Evaluation des Wertes von präventiven Hysterektomien ± Adnexextirpationen bei Frauen mit Lynch-Syndrom.
- Evaluierung der Palliativversorgung (APV und SPV).

14 Anhang

14.1 Kriterien zur Lynch-Syndrom-Diagnostik: extrakolonische Manifestationen

14.1.1 Amsterdam-II-Kriterien

Alle Kriterien müssen zutreffen:

- Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom oder einem Karzinom des Endometriums, Dünndarms, Ureters oder Nierenbeckens, davon einer mit den beiden anderen erstgradig verwandt; FAP muss ausgeschlossen sein.
- Wenigstens zwei aufeinander folgende Generationen sind betroffen.
- Bei mindestens einem Patienten Diagnosestellung vor dem Alter von 50 Jahren.

Quelle: [809], Institut für Humangenetik Bonn: <https://www.humangenetics.uni-bonn.de/de/beratung/diagnostik/Molekulargenetische-Diagnostik/hereditaeres-nicht-polypoeses-kolonkarzinom-hnpcc-lynch-syndrom/klinische-kriterien-fuer-hnpcc>; Abruf am 24.08.2017.

14.1.2 Revidierte Bethesda-Kriterien

Tumoren von Patienten sollten auf das Vorliegen einer Mismatch-Reparatur-Defizienz in folgenden Fällen untersucht werden:

- Patienten mit kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr.
- Patienten mit synchronen oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren*, unabhängig vom Alter.
- Patienten mit kolorektalem Karzinom mit MSI-H Histologie** vor dem 60. Lebensjahr.
- Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der einen Verwandten 1. Grades mit einem kolorektalen Karzinom oder einem HNPCC-assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr hat.
- Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der mindestens zwei Verwandte 1. oder 2. Grades hat, bei denen ein kolorektales Karzinom oder ein HNPCC-assozierter 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: [666], Institut für Humangenetik Bonn: <https://www.humangenetics.uni-bonn.de/de/beratung/diagnostik/Molekulargenetische-Diagnostik/hereditaeres-nicht-polypoeses-kolonkarzinom-hnpcc-lynch-syndrom/klinische-kriterien-fuer-hnpcc>; Abruf am 24.08.2017.

14.2 Änderungen in der Version 4

Tabelle 21: Übersicht der Änderungen in Version 4

Version 3.0	Version 4.01	Änderung
	3.17	neu 2025
	Die Destruktion des Endometriums mittels Endometriumablation oder Endometriumresektion ist mit einem reduzierten Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms assoziiert.	
4.6	4.6	modifiziert 2025
Bei asymptomatischen Patientinnen unter einer Tamoxifentherapie soll die transvaginale Ultraschalluntersuchung zur Früherkennung eines Endometriumkarzinoms nicht durchgeführt werden.	Bei asymptomatischen Patientinnen unter einer Tamoxifentherapie soll die transvaginale Ultraschalluntersuchung zur Früherkennung eines Endometriumkarzinoms nicht durchgeführt werden. Dies gilt auch für die verlängerte Therapie über 10 Jahre.	
	4.7	neu 2025
	Asymptomatischen postmenopausalen Frauen sollte im Fall einer transvaginalsonographischen Verdachtsdiagnose eines verdickten Endometriums >10 mm eine histologische Abklärung angeboten werden.	
	4.8	neu 2025
	Asymptomatischen postmenopausalen Frauen kann im Fall der transvaginalsonographischen Verdachtsdiagnose eines Endometriumpolypen abhängig von der Sonomorphologie und	

Version 3.0	Version 4.01	Änderung
	vom individuellen Risikoprofil eine Hysteroskopie und Abrasio bzw. Resektion angeboten werden. Bei sonographisch unauffälligen Endometriumpolypen sollte in Abwesenheit relevanter Risikofaktoren konservativ vorgegangen werden.	
	4.30	modifiziert 2025
	Aufgrund einer möglichen therapeutischen Konsequenz sollte beim serösen Endometriumkarzinom im primär fortgeschrittenen Stadium oder im Rezidivfall eine immunhistochemische Bestimmung des HER2-Status erfolgen.	
	4.37	neu 2025
	Zur besseren Fixierung des Uterus kann das Präparat „mercedesstern-förmig“ aufgeschnitten werden, um ein besseres Eindringen des Fixierungsmittels in das Endometrium zu gewährleisten.	
4.35	4.38	modifiziert 2025
Der Befundbericht eines Hysterektomiepräparates beim Endometriumkarzinom soll folgende Angaben beinhalten: histologischer Typ nach WHO (bei gemischten Tumoren Komponenten in %)GradingStaging (pT)Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen (L- und V- Status)Nachweis/Fehlen von	Der Befundbericht eines Hysterektomiepräparates beim Endometriumkarzinom soll folgende Angaben beinhalten: <ul style="list-style-type: none">• histologischer Typ nach WHO (bei gemischten Tumoren Komponenten in %)• Grading• Staging (pT)• Nachweis/Fehlen von Lymph- oder	

Version 3.0	Version 4.01	Änderung
Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status)metrische Angabe der Invasionstiefe im Verhältnis zur Myometriumdicke in cm/mmmetrische Angabe der größten Tumorausdehnung in cm/mmbei vorliegender Scheideninfiltration metrische Angabe des minimalen Abstandes zum vaginalen ResektionsrandR-Klassifikation (UICC)	<p>Blutgefäßeinbrüchen (L- und V-Status)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status) • metrische Angabe der Invasionstiefe im Verhältnis zur Myometriumdicke in cm/mm • metrische Angabe der größten Tumorausdehnung in cm/mm • bei vorliegender Scheideninfiltration metrische Angabe des minimalen Abstandes zum vaginalen Resektionsrand • R-Klassifikation (UICC) 	
	4.39	neu 2025
	Die FIGO-Klassifikation 2023 sollte als Teil der Information zum Tumorrisiko angegeben werden.	
4.37	4.41	modifiziert 2025
Eine routinemäßige immunhistochemische Analyse der MMR-Proteine soll bei einer Endometriumhyperplasie nicht erfolgen.	Eine routinemäßige immunhistochemische Analyse der MMR-Proteine sollte bei histologischem Nachweis einer atypischen Endometriumhyperplasie nicht erfolgen.	
4.38	4.42	modifiziert 2025
Die MSI-Analyse beim Endometriumkarzinom soll primär immunhistochemisch erfolgen.Der primäre Einsatz	Die MSI-Analyse beim Endometriumkarzinom soll primär immunhistochemisch erfolgen.	

Version 3.0	Version 4.01	Änderung
<p>von zwei Antikörpern (MSH-6 und PMS-2) ist möglich, mit Ergänzung des jeweiligen Partnerantikörpers (MSH2 bzw. MLH1) bei negativem Ergebnis. Die immunhistochemische Analyse der MMR-Proteine soll indikationsbezogen durch molekularpathologische Methoden (MLH-1-Promotormethylierung, MSI-PCR) ergänzt werden. Eine alleinige Verwendung molekularpathologischer Methoden soll nicht erfolgen. Die kombinierte Analyse mittels Immunhistochemie und Molekularpathologie soll nicht routinemäßig erfolgen.</p>	<p>Der primäre Einsatz von zwei Antikörpern (MSH-6 und PMS-2) ist möglich, mit Ergänzung des jeweiligen Partnerantikörpers (MSH2 bzw. MLH1) bei negativer immunhistochemischer Reaktion gegenüber MSH-6 bzw. PMS-2.</p> <p>Die immunhistochemische Analyse der MMR-Proteine soll indikationsbezogen durch molekularpathologische Methoden (MLH-1-Promotormethylierung, MSI-PCR) ergänzt werden.</p> <p>Eine alleinige Verwendung molekularpathologischer Methoden soll nicht erfolgen.</p> <p>Die kombinierte Analyse mittels immunhistochemie und Molekularpathologie soll nicht routinemäßig erfolgen.</p>	
4.39	4.43	modifiziert 2025
<p>Jedes neu diagnostizierte Endometriumkarzinom soll unabhängig vom Alter und dem histologischen Subtyp auf MMR-Defekt/MSI untersucht werden. Die MMR-/MSI-Analyse dient somit auch der Identifikation von Patientinnen, denen eine humangenetische Beratung angeboten werden soll.</p>	<p>Jedes neu diagnostizierte Endometriumkarzinom soll unabhängig vom Alter und dem histologischen Subtyp auf MMR-Defekt/MSI untersucht werden.</p>	
4.41	4.45	modifiziert 2025
<p>Bei G3 oder bei intermediate, high intermediate und high risk Endometriumkarzinom soll eine Mutationsanalyse der Exonuclease-Domäne von POLE durchgeführt werden.</p>	<p>Eine Mutationsanalyse der Exonuclease-Domäne von POLE soll bei den molekularen Subtypen p53mt/abn und MMRd durchgeführt werden.</p>	

Version 3.0	Version 4.01	Änderung
4.42	4.46	modifiziert 2025
Die molekulare Klassifikation (P53 und MMR-Defizienz) soll präoperativ erfolgen, d. h. am Abradat oder der Endometriumbiopsie.	Die immunhistochemische Analyse von p53 und der MMR-Proteine soll präoperativ am Abradat oder der Endometriumbiopsie erfolgen.	
	5.5	neu 2025
	Bei Vorliegen einer atypischen Endometriumhyperplasie kann im Rahmen der Durchführung einer Hysterektomie eine Sentinel-Lymphadenektomie durchgeführt werden.	
	5.12	neu 2025
	Eine fertilitätserhaltende hormonelle Therapie einer atypischen Endometriumhyperplasie sollte mit einem Levonorgestrel-abgebenden Intrauterinpessar (52 mg) für die Dauer von mindestens 6 Monaten erfolgen. Alternativ können auch Medroxyprogesteronacetat 200-250 mg/d/p.o.) oder Megestrolacetat (160-200 mg/d/p.o.) verwendet werden.	
	5.14	neu 2025
	Frauen <45 Jahren mit Endometriumkarzinom sollen über das hohe Risiko eines gleichzeitig bestehenden Ovarialkarzinoms bzw. einer Ovarialmetastasierung aufgeklärt werden.	
5.13	5.15	modifiziert 2025

Version 3.0	Version 4.01	Änderung
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.	Bei Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung und Endometriumkarzinom mit niedrigem Risiko (low risk entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation) 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.	
5.14	5.16	modifiziert 2025
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.	Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen eines Endometriumkarzinoms mit niedrigem Risiko (low risk entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation) Uterus und Adnexe erhalten werden, wenn der Patientin eine reproduktionsmedizinische Beratung zur Beurteilung der Chancen der Erfüllung eines Kinderwunsches empfohlen wurde.	
5.15	5.17	modifiziert 2025
Bei Wunsch nach Uteruserhalt und frühem Endometriumkarzinom können	Bei Wunsch nach Uteruserhalt und Vorliegen eines Endometriumkarzinoms	

Version 3.0	Version 4.01	Änderung
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.	mit niedrigem Risiko (low risk entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation) können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn die Patientin mit engmaschigen Kontrollen einverstanden ist und eine Aufklärung über die Notwendigkeit der Hysterektomie nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches erfolgt ist.	
5.16	5.18	modifiziert 2025
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.	Bei Endometriumkarzinom mit niedrigem Risiko (low risk entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation) und Wunsch nach Erhalt der Fertilität können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn durch eine Hysteroskopie mit gezielter Biopsie oder mit Abrasio und pathologischer Beurteilung die Diagnose eines low risk Endometriumkarzinoms (entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation) gestellt wurde.	
5.17	5.19	modifiziert 2025
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.	Bei Endometriumkarzinom mit niedrigem Risiko (low risk entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation) und Wunsch nach Erhalt der Fertilität können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn durch Laparoskopie mit vaginalem Ultraschall oder mit MRT ein Adnexbefall bzw. eine myometrane Infiltration so weit wie möglich ausgeschlossen wurde.	

Version 3.0	Version 4.01	Änderung
5.18	5.20	modifiziert 2025
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.	Bei Endometriumkarzinom mit niedrigem Risiko (low risk entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation) und Wunsch nach Fertilitätserhalt können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn eine suffiziente medikamentöse Behandlung mit einem Levonorgestrel-IUP (52 mg) oder Medroxyprogesteronacetat 200-250 mg/d/p.o.) oder Megestrolacetat (160-200 mg/d/p.o.) erfolgt.	
5.19	5.21	modifiziert 2025
Wenn nach sechsmonatiger konservativer Behandlung eine komplette Remission des Endometriumkarzinoms zu verzeichnen ist, sollte ggf. in Kooperation mit einem Reproduktionsmediziner (m/w/d) die geplante Schwangerschaft angestrebt werden.	Wenn nach zumindest sechsmonatiger konservativer Behandlung eine komplette Remission des Endometriumkarzinoms zu verzeichnen ist, sollte ggf. in Kooperation mit einem/r Reproduktionsmediziner/in die geplante Schwangerschaft angestrebt werden.	
5.20	5.22	modifiziert 2025
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.	Bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit niedrigem Risiko (low risk entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation) ohne aktuellen Kinderwunsch sollte eine Erhaltungstherapie (Levonorgestrel-IUP, orale Kontrazeptiva, zyklische Gestagene) erfolgen und alle 6 Monate eine Endometriumbiopsie durchgeführt werden.	

Version 3.0	Version 4.01	Änderung
	5.24	neu 2025
	Bei Fertilitätserhalt im Fall eines Endometriumkarzinoms mit niedrigem Risiko (laut ESGO/ESTRO/ESP-Risikoklassifikation) kann eine L1CAM-Bestimmung am Tumorgewebe zur weiteren Differenzierung der Prognose durchgeführt werden.	
5.22	5.25	modifiziert 2025
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: Information, dass die fast immer zur Heilung führende Standardbehandlung die totale Hysterektomie ist, Einverständnis mit engmaschiger Nachsorge, Aufklärung über Notwendigkeit der Hysterektomie nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches, zur Diagnosesicherung Hysteroskopie mit gezielter Biopsie oder Abrasio, Laparoskopie mit vaginalem Ultraschall oder mit MRT zum Ausschluss eines Adnexbefalls/einer myometranen Infiltration, Diagnose durch einen in der gynäkologischen Pathologie erfahrenen Pathologen gestellt	Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen eines Endometriumkarzinoms mit niedrigem Risiko (low risk entsprechend ESGO/ESTRO-Risikoklassifikation) Uterus und Adnexe belassen werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Information, dass die fast immer zur Heilung führende Standardbehandlung die totale Hysterektomie ist, • Einverständnis mit engmaschiger Nachsorge, • Aufklärung über Notwendigkeit der Hysterektomie nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches, • zur Diagnosesicherung Hysteroskopie mit gezielter Biopsie oder Abrasio, • Laparoskopie mit vaginalem Ultraschall oder MRT zum 	

Version 3.0	Version 4.01	Änderung
<p>oder bestätigt, Behandlung mit MPA oder MGA oder LNG-IUD, nach 6 Monaten erneute Hysteroskopie mit Abrasio sowie Bildgebung. Wenn kein Ansprechen, Hysterektomie, bei kompletter Remission Anstreben der Schwangerschaft (Reproduktionsmediziner), falls aktuell kein Kinderwunsch besteht: Erhaltungstherapie und alle 6 Monate Endometriumbiopsie, nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches: totale Hysterektomie und beidseitige Adnexextirpation empfehlen.</p>	<p>Ausschluss eines Adnexbefalls/einer myometranen Infiltration,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose durch eine/n in der gynäkologischen Pathologie erfahrenen Pathologen/in gestellt oder bestätigt, • Behandlung mit LNG-IUD (52 mg) oder MPA oder MGA, • nach 6 Monaten erneute Hysteroskopie mit Abrasio sowie Bildgebung. Wenn kein Ansprechen, Hysterektomie, • bei kompletter Remission Anstreben der Schwangerschaft (Reproduktionsmediziner (m/w/d)), • falls aktuell kein Kinderwunsch besteht: Erhaltungstherapie und alle 6 Monate Endometriumbiopsie, • nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches: totale Hysterektomie und beidseitige Adnexextirpation empfehlen. 	
6.1	6.1	modifiziert 2025
<p>Beim Endometriumkarzinom cT2 bzw. pT2 (mit histologischem Nachweis eines Befalls des Zervixstromas) ohne klinischen Verdacht auf eine Parametrieninfiltration soll keine radikale</p>	<p>Beim Endometriumkarzinom cT2 bzw. pT2 (mit histologischem Nachweis eines Befalls des Zervixstromas) ohne klinischen Verdacht auf eine Parametrieninfiltration soll keine radikale</p>	

Version 3.0	Version 4.01	Änderung
Hysterektomie (Parametrienresektion) durchgeführt werden.	Hysterektomie durchgeführt werden.	
6.2	6.2	modifiziert 2025
Alle suspekten oder palpatorisch bzw. makroskopisch vergrößerten Lymphknoten sollen entfernt werden.	Bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom sollen Lymphknoten, die bei der laparoskopischen oder offenen Inspektion der Bauchhöhle vergrößert erscheinen und/oder palpatorisch auffällig sind („bulky nodes“), entfernt werden.	
6.4	6.3	modifiziert 2025
Wenn bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom ein operatives LK-Staging durchgeführt wird, soll dies nicht als Sampling durchgeführt werden, sondern als systematische LNE oder Sentinel-Node-Biopsie.	Wenn bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom ein operatives LK-Staging durchgeführt wird, soll dies nicht als Sampling durchgeführt werden, sondern als Sentinel-Lymphadenektomie oder als Sentinel-gestützte systematische LNE oder als systematische LNE.	
	6.4	neu 2025
	Beim low risk Endometriumkarzinom (entsprechend ESGO/ESTRO-Klassifikation), kann eine Sentinel-Lymphadenektomie durchgeführt werden.	
	6.5	neu 2025
	Beim intermediate risk-Endometriumkarzinom (entsprechend ESGO/ESTRO-Klassifikation) soll eine	

Version 3.0	Version 4.01	Änderung
	Sentinel-Lymphadenektomie durchgeführt werden.	
	6.6	neu 2025
	Beim high-intermediate risk-Endometriumkarzinom (entsprechend ESGO/ESTRO-Klassifikation) soll eine Sentinel-Lymphadenektomie durchgeführt werden.	
	6.7	neu 2025
	Beim high risk-Endometriumkarzinom (entsprechend ESGO/ESTRO-Klassifikation) soll eine Sentinel-Lymphadenektomie oder, falls der Sentinel nicht dargestellt werden kann, eine Sentinel-gestützte systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt werden.	
	6.10	neu 2025
	Bei Karzinosarkomen des Uterus soll eine Sentinel-Lymphadenektomie oder eine Sentinel-gestützte systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie LNE durchgeführt werden.	
	6.13	neu 2025
	Nach Sentinel-Lymphadenektomie mit Nachweis von metastatischem Tumorbefall (Makro- oder Mikrometastasen) soll keine pelvine	

Version 3.0	Version 4.01	Änderung
	Komplettierungslymphadenektomie durchgeführt werden.	
	6.14	neu 2025
	Derzeit kann aufgrund der Datenlage keine Empfehlung für oder gegen einer paraaortalen Komplettierungslymphadenektomie bei metastatischem Tumorbefall im/in den Sentinel-Lymphknoten gegeben werden.	
	6.15	neu 2025
	Bei low-risk-Endometriumkarzinom, intermediate-risk-Endometriumkarzinom und high-intermediate risk-Endometriumkarzinom (entsprechend ESGO/ESTRO-Klassifikation) im vermuteten Frühstadium soll die Hysterektomie und beidseitige Adnexexstirpation durch ein laparoskopisches, robotisch assistiertes oder laparoskopisch assistiertes vaginales Verfahren erfolgen.	
	6.16	neu 2025
	Bei high-risk-Endometriumkarzinom (entsprechend ESGO/ESTRO-Klassifikation) sollte im vermuteten Frühstadium die Hysterektomie und beidseitige Adnexexstirpation durch ein laparoskopisches, robotisch assistiertes oder laparoskopisch assistiertes vaginales Verfahren erfolgen.	

Version 3.0	Version 4.01	Änderung
	7.2	neu 2025
	Patientinnen mit low-risk-Endometriumkarzinom nach ESGO/ESTRO-Kriterien sollen keine adjuvante Strahlen- oder Chemotherapie erhalten.	
	7.3	neu 2025
	Patientinnen mit intermediate-risk-Endometriumkarzinom nach ESGO/ESTRO-Kriterien sollen eine adjuvante vaginale Brachytherapie erhalten.	
	7.4	neu 2025
	Patientinnen mit high-intermediate-risk-Endometriumkarzinom nach ESGO/ESTRO-Kriterien sollen eine adjuvante perkutane Strahlentherapie des kleinen Beckens erhalten.	
	7.5	neu 2025
	Patientinnen mit high-intermediate-risk-Endometriumkarzinom nach ESGO/ESTRO-mit allen folgenden Kriterien: IB, G3, LVSI negativ/fokal, MMRd/NSMP, N0, können alternativ zur Beckenbestrahlung eine vaginale Brachytherapie erhalten.	
	7.6	neu 2025
	Patientinnen mit high-risk-Endometriumkarzinom nach ESGO/ESTRO-Kriterien sollen eine adjuvante Chemotherapie	

Version 3.0	Version 4.01	Änderung
	mit 6 Zyklen Carboplatin (AUC 5 oder 6) und Paclitaxel (175 mg/m ²) oder eine kombinierte Strahlen-Chemotherapie nach dem PORTEC-III-Schema erhalten.	
	7.8	neu 2025
	Bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom und positiven LK, Befall der uterinen Serosa, der Adnexe, der Vagina, der Blase oder des Rektums (Stadien III-IVA) kann alternativ zu einer systemischen Chemotherapie bzw. einer simultanen Radiochemotherapie gefolgt von einer systemischen Chemotherapie nach dem PORTEC-III-Schema auch eine systemische Chemotherapie in Kombination mit einer vaginalen Brachytherapie oder einer sequenziellen perkutanen Radiotherapie erfolgen.	
7.20	7.9	modifiziert 2025
Bei Kombination einer Chemotherapie mit alleiniger vaginaler Brachytherapiekann die Brachytherapie nach oder zwischen den Chemotherapiegaben erfolgen.	Bei Kombination einer Chemotherapie mit alleiniger vaginaler Brachytherapie kann die Brachytherapie nach oder zwischen den Chemotherapiegaben erfolgen.	
	7.11	neu 2025
	Bei Nachweis von Mikrometastasen in einem Sentinellympknoten kann eine adjuvante Therapie entsprechend den Empfehlungen für das high-	

Version 3.0	Version 4.01	Änderung
	risk Endometriumkarzinom nach ESGO/ESTRO-Kriterien erfolgen.	
	7.12	neu 2025
	Der alleinige Nachweis von isolierten Tumorzellen (ITCs) in einem Sentinellympknoten stellt aktuell keine Indikation für eine adjuvante Therapie dar.	
9.3	8.3	modifiziert 2025
Bildgebende Untersuchungen und Tumormarkerbestimmungen sollten bei asymptomatischen Patientinnen nicht durchgeführt werden	Bildgebende Untersuchungen, vaginale Zytologie und Tumormarkerbestimmungen sollten bei asymptomatischen und bei klinisch unauffälligen Patientinnen nicht durchgeführt werden.	
9.10	8.10	modifiziert 2025
Sofern eine komplette Resektion des Rezidivtumors erreichbar scheint und die Schnittbildgebung keinen Hinweis auf eine Fernmetastasierung ergeben hat, kann eine operative Therapie des Endometriumkarzinom-Rezidivs durchgeführt werden.	Sofern eine komplette Resektion des Rezidivtumors erreichbar scheint und die Schnittbildgebung keinen Hinweis auf eine Fernmetastasierung ergeben hat, sollte eine operative Therapie des Endometriumkarzinom-Rezidivs durchgeführt werden.	
9.11	8.11	modifiziert 2025
Es ist nicht belegt, dass eine Exenteration bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer, der Überlebensrate oder des	Eine operative Zytoreduktion bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom kann im Falle einer resttumorfreien Operation zu einer Verbesserung der Überlebensdauer, der Überlebensrate und des	

Version 3.0	Version 4.01	Änderung
progressionsfreien Überlebens führt.	progressionsfreien Überlebens führen.	
9.19	8.14	modifiziert 2025
Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-stabilem/mismatch-repair funktionellem Tumorgewebe und Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie sollte eine kombinierte Immun- und Multikinase-Inhibitortherapie mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) und Lenvatinib (20 mg p.o. 1 x tgl.) durchgeführt werden. Die hohe Toxizität ist zu beachten.	Bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom soll bei Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie eine kombinierte Immun- und Multikinase-Inhibitortherapie mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) und Lenvatinib (20 mg p.o. 1 x tgl.) durchgeführt werden, insbesondere im Falle eines mikrosatelliten-stabilen/mismatch-repair funktionellen Rezidivs. Die hohe Toxizität ist zu beachten.	
	8.16	neu 2025
	Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder primär fortgeschrittenem, nicht tumorfrei resektablem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-stabilem/mismatch-repair-profizientem Tumorgewebe (MSS, MSI-L oder pMMR) ohne platinhaltige Vortherapie bzw. mit einem Chemotherapie-freien Intervall >12 Monate soll eine platinbasierte Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 5 oder 6) und Paclitaxel (175 mg/m ²) in Kombination mit einer Immuntherapie mit Durvalumab (1120 mg, d1, q21) durchgeführt werden, im Fall des Ansprechens gefolgt von Durvalumab (1500 mg, d1,	

Version 3.0	Version 4.01	Änderung
	q28) und Olaparib (300 mg 2 x 1 tgl.) in der Erhaltung.	
	8.17	neu 2025
	Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder primär fortgeschrittenem, nicht tumorfrei resektablem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-instabilem/mismatch-repair-defizientem Tumorgewebe (MSI-H oder dMMR) ohne platinhaltige Vortherapie, bez. mit einem Chemotherapie-freien Intervall > 12 Monate soll eine platinbasierte Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m ²) in Kombination mit einer Immuntherapie mit Durvalumab (1120 mg, d1, q21), im Fall des Ansprechens gefolgt von Durvalumab (1500 mg, d1, q28) durchgeführt werden.	
9.20	8.18	modifiziert 2025
Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-instabilem/mismatch-repair-defizientem Tumorgewebe (MSI-H oder dMMR) kann nach einer Vorbehandlung durch eine platinbasierte Chemotherapie eine Immuntherapie mit Dostarlimab (4 Zyklen 500mg i.v. d1, q3w gefolgt von 1000mg i.v. d1, q6w) oder mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) durchgeführt werden.	Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder primär fortgeschrittenem, nicht tumorfrei resektablem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-instabilem/mismatch-repair-defizientem Tumorgewebe (MSI-H oder dMMR) ohne platinhaltige Vortherapie, bez. mit einem Chemotherapie-freien Intervall > 6 Monate, bzw. >12 Monate, soll eine platinbasierte Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m ²) in Kombination mit einer	

Version 3.0	Version 4.01	Änderung
Angesichts der hohen Toxizität der Kombinationstherapie mit einem Multikinase-Inhibitor kann die Monotherapie bei diesen Patientinnen bevorzugt eingesetzt werden.	Immuntherapie mit Dostarlimab (4 Zyklen 500 mg i.v. d1, q21 gefolgt von 1000 mg i.v. d1, q6w als Erhaltungstherapie) oder mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 während der Chemotherapie und 400 mg i.v. d1, q42 als Erhaltungstherapie) durchgeführt werden.	
9.20	8.19	modifiziert 2025
Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-stabilem/mismatch-repair-profizientem Tumorgewebe (MSI-L oder pMMR) ohne platinhaltige Vortherapie, sollte eine platinbasierte Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m ²) in Kombination mit einer Immuntherapie mit Dostarlimab (4 Zyklen 500 mg i.v. d1, q21 gefolgt von 1000 mg i.v. d1, q42 als Erhaltungstherapie) oder mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 während der Chemotherapie und 400 mg i.v. d1, q42 als Erhaltungstherapie) durchgeführt werden.	Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder primär fortgeschrittenem, nicht tumorfrei resektablem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-stabilem/mismatch-repair-profizientem Tumorgewebe (MSI-L oder pMMR) ohne platinhaltige Vortherapie bzw. mit einem Chemotherapie-freien Intervall > 6 Monate, bzw. >12 Monate, sollte eine platinbasierte Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m ²) in Kombination mit einer Immuntherapie mit Dostarlimab (4 Zyklen 500 mg i.v. d1, q21 gefolgt von 1000 mg i.v. d1, q42 als Erhaltungstherapie) oder mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 während der Chemotherapie und 400 mg i.v. d1, q42 als Erhaltungstherapie) durchgeführt werden.	

15 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	13
Tabelle 2: Arbeitsgruppe	16
Tabelle 3: Abkürzungen.....	18
Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung	26
Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung	29
Tabelle 6: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke	30
Tabelle 7: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C54-C55.....	33
Tabelle 8: EC-Risiko in Abhängigkeit von BMI und kombinierter HRT-Anwendung.....	38
Tabelle 9: Das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms	50
Tabelle 10: Metaanalysen zur diagnostischen Genauigkeit von Schnittbildgebung bei der Erstdiagnostik des primären Endometriumkarzinoms	77
Tabelle 11: Binäres/dualistisches Modell des Endometriumkarzinoms	79
Tabelle 12: WHO-Einteilung endometrialer Hyperplasie (Nomenklatur)	80
Tabelle 13: Die neue (überarbeitet 2020) FIGO-/TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms.....	89
Tabelle 14: Klinisch-pathologische Charakteristika der einzelnen molekularen Typen des EC	101
Tabelle 15: Risikostratifizierung des EC nach ESGO/ESTRO/ESP in Abhängigkeit von der molekularen Klassifikation	102
Tabelle 16: Zusammenfassung von Standard-*, Risiko- und Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim EC und malignen Müllerschen Mischtumor (MMMT; Karzinosarkom)	112
Tabelle 17: Therapieoptionen bei primär fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom.....	190
Tabelle 18: Tumorrisiken und Mutationsdetektionsraten	196
Tabelle 19: Empfehlungen der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“, Version 2.1, August 2023	214
Tabelle 20: Qualitätsindikatoren	243
Tabelle 21: Übersicht der Änderungen in Version 4	259

16 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Abklärung bei abnormer prämenopausaler Blutung	67
Abbildung 2: Algorithmus „Diagnostisches Vorgehen bei Blutungen bei peri- bzw. postmenopausalen Frauen“	69
Abbildung 3: Messung der Invasionstiefe beim Endometriumkarzinom	82
Abbildung 4: Aufarbeitung der Tuben beim Endometriumkarzinom nach dem SEE-FIM-like Protokoll	92
Abbildung 5: Abbildung 6: Zielstellung der immunhistochemischen Analyse der mismatch repair Proteine beim Endometriumkarzinom	95
Abbildung 7: Algorithmus der immunhistochemischen Analyse der MMR-Proteine beim Endometriumkarzinom	97
Abbildung 8: Empfohlener Algorithmus zur molekularen Klassifikation des Endometriumkarzinoms	105
Abbildung 9: ESGO/ESTRO/ESP-Risikoklassifikation des Endometriumkarzinoms	134
Abbildung 10: Schema operatives Vorgehen und Adjuvanz bei Primärsituation	152
Abbildung 11: Ablauf der MMR-Diagnostik bei auffälligem Befund in der immunhistochemischen oder molekular-pathologischen Untersuchung	203
Abbildung 12: Versorgungsstrukturen für die Diagnose und Therapie des Endometriumkarzinoms ..	253
Abbildung 13: Behandlungsnetzwerk im zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrum	254

17 Literaturverzeichnis

1. ICD-10-GM 2018 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 2017
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. Auflage 2.1 2023
3. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004;328: 1490. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>
4. Robert K, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e V. Krebs in Deutschland 2015/2016. 2019
5. Tempfer C, Hilal Z, Kern P, Juhasz-Boess I, Rezniczek G. Menopausal Hormone Therapy and Risk of Endometrial Cancer: A Systematic Review. Cancers (Basel). 2020;12(8): URL:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32781573/>
6. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1: Cd004143
7. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2005;365: 1543-51. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15866308>
8. Lacey JV, Brinton LA, Lubin JH, Sherman ME, Schatzkin A, Schairer C. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14: 1724-31. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16030108>
9. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. JAMA. 2002;288: 872-81. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12186605>
10. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis (Structured abstract). Obstetrics and Gynecology. 1995;85: 304-313. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7824251>
11. Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Lund E, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. Am J Epidemiol. 2010;172: 1394-403. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20961969>
12. Mørch L, Kjaer S, Keiding N, Løkkegaard E, Lidegaard Ø. The influence of hormone therapies on type I and II endometrial cancer: A nationwide cohort study. Int J Cancer. 2016;138(6): 1506-15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26421912/>
13. Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, Voigt LF, Hill DA, Beresford SA, et al. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol. 2007;197: 139 e1-7. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17689625>
14. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. Maturitas. 2016;91: 25-35

15. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, Vilier A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. *Am J Epidemiol.* 2014;180: 508-17. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25008104>
16. Razavi P, Pike MC, Horn-Ross PL, Templeman C, Bernstein L, Ursin G. Long-term postmenopausal hormone therapy and endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19: 475-83. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20086105>
17. Crosbie EJ, Zwahlen M, Kitchener HC, Egger M, Renehan AG. Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19: 3119-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030602>
18. Judd H, Mebane-Sims I, Legault C. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA.* 1996;275: 370-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8569016>
19. Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE, Haque R, Runowicz CD, Aragaki AK, et al. Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015;108. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26668177>
20. Phipps AI, Doherty JA, Voigt LF, Hill DA, Beresford SA, Rossing MA, et al. Long-term use of continuous-combined estrogen-progestin hormone therapy and risk of endometrial cancer. *Cancer Causes Control.* 2011;22: 1639-46. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10552-011-9840-6>
21. Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, Cescon DW, Ocana A, Seruga B, et al. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9: e88238. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24586311>
22. Emons G, Mustea A, Tempfer C. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug. *Cancers (Basel).* 2020;12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906618/>
23. Clarke MJ. WITHDRAWN: Tamoxifen for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;Cd000486. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843611>
24. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med.* 2003;18: 937-47. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687281>
25. Nelson HD, Smith ME, Griffin JC, Fu R. Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013;158: 604-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23588749>
26. DeMichele A, Troxel AB, Berlin JA, Weber AL, Bunin GR, Turzo E, et al. Impact of raloxifene or tamoxifen use on endometrial cancer risk: a population-based case-control study. *J Clin Oncol.* 2008;26: 4151-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757329>
27. Ignatov A, Ortmann O. Endocrine Risk Factors of Endometrial Cancer: Polycystic Ovary Syndrome, Oral Contraceptives, Infertility, Tamoxifen. *Cancers (Basel).* 2020;12(7). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32630728/>
28. Dossus L, Allen N, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Tjonneland A, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2009;127: 442-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19924816>

29. Gorenoi V, Schonermark MP, Hagen A. Benefits and risks of hormonal contraception for women. *GMS Health Technol Assess.* 2007;3: Doc06. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21289940>
30. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives A practitioner's guide to meta-analysis. *Hum Reprod.* 1997;12: 1851-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9363696>
31. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22: 1931-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24014598>
32. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2015;16: 1061-1070. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254030>
33. Skalkidou A, Sergentanis TN, Gialamas SP, Georgakis MK, Psaltopoulou T, Trivella M, et al. Risk of endometrial cancer in women treated with ovary-stimulating drugs for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3: Cd010931
34. Barcroft J, Galazis N, Jones B, Getreu N, Bracewell-Milnes T, Grewal K, et al. Fertility treatment and cancers-the eternal conundrum: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2021;36(4): 1093-1107. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33586777/>
35. Parazzini F, Pelucchi C, Talamini R, Montella M, La Vecchia C. Use of fertility drugs and risk of endometrial cancer in an Italian case-control study. *Eur J Cancer Prev.* 2010;19: 428-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20634699>
36. Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer--a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update.* 2013;19: 105-123. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23255514>
37. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, D'Amico R, Bassi C, et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2: Cd008536
38. Ettinger B, Kenemans P, Johnson SR, Mol-Arts M, Van Os S, Seifert W, et al. Endometrial effects of tibolone in elderly, osteoporotic women. *Obstet Gynecol.* 2008;112: 653-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757665>
39. Dörk T, Hillemanns P, Tempfer C, Breu J, Fleisch M. Genetic Susceptibility to Endometrial Cancer: Risk Factors and Clinical Management. *Cancers (Basel).* 2020;12(9): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32854222/>
40. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, Deming SL, Anderson K, Bernstein L, et al. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol.* 2012;176: 269-78. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22831825>
41. Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004. *Int J Cancer.* 2009;126: 208-16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19551854>
42. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2007;50: 1365-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17476474>

43. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Pears KS, Stein KB, Derr RL, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2008;300: 2754-64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19088353>
44. Huang Y, Cai X, Qiu M, Chen P, Tang H, Hu Y, et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57: 2261-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25208757>
45. Zhang ZH, Su PY, Hao JH, Sun YH. The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23: 294-303. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23287960>
46. Liao C, Zhang D, Mungo C, Tompkins D, Zeidan A. 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): 163-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25072931/>
47. Luo J, Beresford S, Chen C, Chlebowski R, Garcia L, Kuller L, et al. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2014;111(7): 1432-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25051408/>
48. McVicker L, Cardwell C, Edge L, McCluggage W, Quinn D, Wylie J, et al. Survival outcomes in endometrial cancer patients according to diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2022;22(1): 427. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35439978/>
49. Gnagnarella P, Gandini S, La Vecchia C, Maisonneuve P. Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2008;87: 1793-801. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541570>
50. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008;99: 434-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2527795/>
51. Choi Y, Giovannucci E, Lee JE. Glycaemic index and glycaemic load in relation to risk of diabetes-related cancers: a meta-analysis. *Br J Nutr*. 2012;108: 1934-47. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167978>
52. Nagle CM, Olsen CM, Ibiebele TI, Spurdle AB, Webb PM. Glycemic index, glycemic load and endometrial cancer risk: results from the Australian National Endometrial Cancer study and an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2012;52: 705-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22648201>
53. Bjorke T, Stocks T, Lukanova A, Tretli S, Selmer R, Manjer J, et al. Metabolic syndrome and endometrial carcinoma. *Am J Epidemiol*. 2010;171: 892-902. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20219764>
54. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012;35: 2402-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23093685>
55. Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;122: 42-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20036327>
56. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2015;21: 575-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26117684>

57. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control.* 2010;21: 2303-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20953904>
58. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellemkjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol.* 2014;136: 99-103. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25451694>
59. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2009;19: 398-405. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19778486>
60. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2012;27: 1327-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367984>
61. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20: 748-58. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24688118>
62. Li Z, Wang Y, Wang L, Hu D, Teng Y, Zhang T, et al. Polycystic ovary syndrome and the risk of endometrial, ovarian and breast cancer: An updated meta-analysis. *Scott Med J.* 2022;67(3): 109-120. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35686317/>
63. Ward KK, Roncancio AM, Shah NR, Davis MA, Saenz CC, McHale MT, et al. The risk of uterine malignancy is linearly associated with body mass index in a cohort of US women. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209: 579 e1-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23938608>
64. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371: 569-78. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18280327>
65. Dobbins M, Decorby K, Choi BC. The Association between Obesity and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011. *ISRN Prev Med.* 2013;2013: 680536. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24977095>
66. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer.* 2001;91: 421-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11169969>
67. Reeves KW, Carter GC, Rodabough RJ, Lane D, McNeeley SG, Stefanick ML, et al. Obesity in relation to endometrial cancer risk and disease characteristics in the Women's Health Initiative. *Gynecol Oncol.* 2011;121: 376-82. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324514>
68. Byun D, Hong S, Ryu S, Nam Y, Jang H, Cho Y, et al. Early-life body mass index and risks of breast, endometrial, and ovarian cancers: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer.* 2022;126(4): 664-672. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34773099/>
69. Cote ML, Alhajj T, Ruterbusch JJ, Bernstein L, Brinton LA, Blot WJ, et al. Risk factors for endometrial cancer in black and white women: a pooled analysis from the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2). *Cancer Causes Control.* 2014;26: 287-96. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534916>
70. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015;125: 89-98. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560109>

71. Liu J, Jiang W, Mao K, An Y, Su F, Kim BY, et al. Elevated risks of subsequent endometrial cancer development among breast cancer survivors with different hormone receptor status: a SEER analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150: 439-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25764167>
72. Bandera EV, Kushi LH, Moore DF, Gifkins DM, McCullough ML. Association between dietary fiber and endometrial cancer: a dose-response meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2007;86: 1730-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2214669/>
73. Myung SK, Ju W, Choi HJ, Kim SC. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis. *BJOG.* 2009;116: 1697-705. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19775307>
74. Ollberding NJ, Lim U, Wilkens LR, Setiawan VW, Shvetsov YB, Henderson BE, et al. Legume, soy, tofu, and isoflavone intake and endometrial cancer risk in postmenopausal women in the multiethnic cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2011;104: 67-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22158125>
75. Bandera EV, Gifkins DM, Moore DF, McCullough ML, Kushi LH. Antioxidant vitamins and the risk of endometrial cancer: a dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2009;20: 699-711. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19083131>
76. Inoue-Choi M, Robien K, Mariani A, Cerhan JR, Anderson KE. Sugar-sweetened beverage intake and the risk of type I and type II endometrial cancer among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22: 2384-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24273064>
77. Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer.* 2011;11: 96. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21406107>
78. Je Y, Hankinson SE, Tworoger SS, De Vivo I, Giovannucci E. A prospective cohort study of coffee consumption and risk of endometrial cancer over a 26-year follow-up. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20: 2487-95. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22109346>
79. Bravi F, Scotti L, Bosetti C, Gallus S, Negri E, La Vecchia C, et al. Coffee drinking and endometrial cancer risk: a metaanalysis of observational studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200: 130-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19110217>
80. Uccella S, Mariani A, Wang AH, Vierkant RA, Cliby WA, Robien K, et al. Intake of coffee, caffeine and other methylxanthines and risk of Type I vs Type II endometrial cancer. *Br J Cancer.* 2013;109: 1908-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24022184>
81. Tang NP, Li H, Qiu YL, Zhou GM, Ma J. Tea consumption and risk of endometrial cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201: 605.e1-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766982>
82. Ma X, Zhao L, Sun J, Yang Y, Zheng J, Gao J, et al. Association between breastfeeding and risk of endometrial cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev.* 2018;27(2): 144-151. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26258808/>
83. McCullough ML, Bandera EV, Moore DF, Kushi LH. Vitamin D and calcium intake in relation to risk of endometrial cancer: a systematic review of the literature. *Prev Med.* 2007;46: 298-302. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18155758>
84. Neill AS, Nagle CM, Protani MM, Obermair A, Spurdle AB, Webb PM. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol and risk of endometrial cancer: a case-control study, systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2012;132: 1146-55. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22777678>

85. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med.* 2008;121: 501-508.e3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18501231>
86. Viswanathan AN, Hankinson SE, Schernhammer ES. Night shift work and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res.* 2007;67: 10618-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17975006>
87. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *International journal of cancer.* 2019;145: 1719-1730. URL: <http://europepmc.org/abstract/MED/30387875>, <https://doi.org/10.1002/ijc.31961>
88. Kohler L, Garcia D, Harris R, Oren E, Roe D, Jacobs E. Adherence to Diet and Physical Activity Cancer Prevention Guidelines and Cancer Outcomes: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(7): 1018-28. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27340121/>
89. Zhang X, Rhoades J, Caan B, Cohn D, Salani R, Noria S, et al. Intentional weight loss, weight cycling, and endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(9): 1361-1371. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31451560/>
90. Oderkerk T, van de Kar M, Cornel K, Bongers M, Geomini P. Endometrial cancer after endometrial ablation: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer.* 2022;32(12): 1555-1560. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36375895/>
91. AlHilli M, Hopkins M, Famuyide A. Endometrial cancer after endometrial ablation: systematic review of medical literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(3): 393-400. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21545966/>
92. Kalampokas E, McRobbie S, Payne F, Parkin D. Endometrial cancer after endometrial ablation or resection for menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;142(1): 84-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29637560/>
93. Flöter Rådestad A, Dahm-Kähler P, Holmberg E, Bjurberg M, Hellman K, Höglberg T, et al. Long-term incidence of endometrial cancer after endometrial resection and ablation: A population based Swedish gynecologic cancer group (SweGCG) study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101(8): 923-930. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35624547/>
94. Keum N, Ju W, Lee DH, Ding EL, Hsieh CC, Goodman JE, et al. Leisure-time physical activity and endometrial cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2014;135: 682-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375149>
95. Gierach GL, Chang SC, Brinton LA, Lacey JV, Hollenbeck AR, Schatzkin A, et al. Physical activity, sedentary behavior, and endometrial cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer.* 2009;124: 2139-47. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19123463>
96. Moore SC, Gierach GL, Schatzkin A, Matthews CE. Physical activity, sedentary behaviours, and the prevention of endometrial cancer. *Br J Cancer.* 2010;103: 933-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20877336>
97. Voskuil DW, Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van Leeuwen FE. Physical activity and endometrial cancer risk, a systematic review of current evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16: 639-48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416752>
98. Kokts-Porietis R, Elmrayed S, Brenner D, Friedenreich C. Obesity and mortality among endometrial cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2021;22(12): e13337. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34476900/>

99. Schmid D, Leitzmann MF. Television viewing and time spent sedentary in relation to cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24935969>
100. Soini T, Hurskainen R, Grenman S, Maenpaa J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol.* 2014;124: 292-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25004338>
101. Felix AS, Gaudet MM, La Vecchia C, Nagle CM, Shu XO, Weiderpass E, et al. Intrauterine devices and endometrial cancer risk: a pooled analysis of the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Int J Cancer.* 2014;136: E410-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25242594>
102. Ward KK, Roncancio AM, Shah NR, Davis MA, Saenz CC, McHale MT, et al. Bariatric surgery decreases the risk of uterine malignancy. *Gynecol Oncol.* 2014;133: 63-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680593>
103. Neff R, Havrilesky LJ, Chino J, O'Malley DM, Cohn DE. Bariatric surgery as a means to decrease mortality in women with type I endometrial cancer - An intriguing option in a population at risk for dying of complications of metabolic syndrome. *Gynecol Oncol.* 2015;138: 597-602. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26232518>
104. Ishihara B, Farah D, Fonseca M, Nazario A. The risk of developing breast, ovarian, and endometrial cancer in obese women submitted to bariatric surgery: a meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2020;16(10): 1596-1602. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32690459/>
105. Li Y, Gao L, Zhang Y, Liu S, Cheng S, Liu Y, et al. Bisphosphonates and risk of cancers: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2020;123(10): 1570-1581. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32901134/>
106. Chen Y, Han L, Zheng A. Association between statin use and the risk, prognosis of gynecologic cancer: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;268: 74-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34875557/>
107. Raatz H, Glinz D. Systematische Reviews und Bewertung der Qualität der Evidenz im Rahmen der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom. 2015;1-45. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Evidenzbericht_Screening_CEB_Basel.pdf
108. Woolas R, Talaat A, Anderson M, Brinkmann D, Gardner F, Gentry-Maharaj A, et al. Significant endometrial pathology detected during a transvaginal ultrasound screening trial for ovarian cancer. *Gynecologic Oncology.* 2011;120, Supplement 1: S39
109. Jacobs I, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Manchanda R, Singh N, Sharma A, et al. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort. *Lancet Oncol.* 2010;12: 38-48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21147030>
110. Breijer MC, Peeters JA, Opmeer BC, Clark TJ, Verheijen RH, Mol BW, et al. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40: 621-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23001905>
111. Alcázar J, Bonilla L, Marucco J, Padilla A, Chacón E, Manzour N, et al. Risk of endometrial cancer and endometrial hyperplasia with atypia in asymptomatic postmenopausal women with endometrial thickness ≥ 11 mm: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Ultrasound.* 2018;46(9): 565-570. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30113073/>

112. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(5): 558-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15386607/>
113. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collar K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut.* 2013;62: 812-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23408351>
114. Fleming C, Heneghan H, O'Brien D, McCartan D, McDermott E, Prichard R. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. *Br J Surg.* 2018;105(9): 1098-1106. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29974455/>
115. Gao WL, Zhang LP, Feng LM. Comparative study of transvaginal ultrasonographic and diagnostic hysteroscopic findings in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Chin Med J (Engl).* 2011;124: 2335-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21933565>
116. Bertelli G, Valenzano M, Costantini S, Rissone R, Angiolini C, Signorini A, et al. Limited value of sonohysterography for endometrial screening in asymptomatic, postmenopausal patients treated with tamoxifen. *Gynecol Oncol.* 2000;78: 275-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10985880>
117. Gerber B, Krause A, Muller H, Reimer T, Kulz T, Makovitzky J, et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol.* 2000;18: 3464-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11032586>
118. Fung MF, Reid A, Faught W, Le T, Chenier C, Verma S, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol.* 2003;91: 154-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529676>
119. Saccardi C, Gizzo S, Patrelli TS, Ancona E, Anis O, Di Gangi S, et al. Endometrial surveillance in tamoxifen users: role, timing and accuracy of hysteroscopic investigation: observational longitudinal cohort study. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20: 455-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23629476>
120. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Ameye L, De Brabanter J, Van Huffel S, Timmerman D. Ultrasound assessment of endometrial thickness and endometrial polyps in women on hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188: 1249-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12748493>
121. Li J, Chan F, Johansson C. Can a higher endometrial thickness threshold exclude endometrial cancer and atypical hyperplasia in asymptomatic postmenopausal women? A systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2022;62(2): 190-197. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34994399/>
122. Bittencourt C, Dos Santos Simões R, Bernardo W, Fuchs L, Soares Júnior J, Pastore A, et al. Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyomas in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(1): 32-39. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862503/>
123. Nieuwenhuis L, Hermans F, Bij de Vaate A, Leeflang M, Brölmann H, Hehenkamp W, et al. Three-dimensional saline infusion sonography compared to two-dimensional saline infusion sonography for the diagnosis of focal intracavitary lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5: CD011126. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28472862/>

124. Vroom A, Timmermans A, Bongers M, van den Heuvel E, Geomini P, van Hanegem N. Diagnostic accuracy of saline contrast sonohysterography in detecting endometrial polyps in women with postmenopausal bleeding: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(1): 28-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30693579/>
125. Clarke M, Long B, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez J, Wentzensen N. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018;178(9): 1210-1222. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30083701/>
126. Vitale S, Haimovich S, Laganà A, Alonso L, Di Spiezio Sardo A, Carugno J. Endometrial polyps An evidence-based diagnosis and management guide. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;260: 70-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33756339/>
127. Grab D, Merz E, Eichhorn K, Tutschek B, Kagan K, Heling K, et al. Basic Gynecologic Ultrasound Examination (Level I): DEGUM, ÖGUM, and SGUM Recommendations. *Ultraschall Med.* 2023;44(2): 151-161. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35705173/>
128. Leone F, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein S, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(1): 103-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20014360/>
129. Van Den Bosch T, Verbakel J, Valentin L, Wynants L, De Cock B, Pascual M, et al. Typical ultrasound features of various endometrial pathologies described using International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(1): 164-172. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32484286/>
130. Hefler L, Lafleur J, Kickmaier S, Leipold H, Siebenhofer C, Tringler B, et al. Risk of endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal patients with thickened endometrium: data from the FAME-Endo study: an observational register study. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(4): 813-820. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30182190/>
131. Aggarwal A, Hatti A, Tirumuru S, Nair S. Management of Asymptomatic Postmenopausal Women Referred to Outpatient Hysteroscopy Service with Incidental Finding of Thickened Endometrium - A UK District General Hospital Experience. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(10): 1725-1729. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33610754/>
132. Ozelci R, Dilbaz B, Akpinar F, Kinay T, Baser E, Aldemir O, et al. The significance of sonographically thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci.* 2019;62(4): 273-279. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31338345/>
133. Giannella L, Mfuta K, Setti T, Boselli F, Bergamini E, Cerami L. Diagnostic accuracy of endometrial thickness for the detection of intra-uterine pathologies and appropriateness of performed hysteroscopies among asymptomatic postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;177: 29-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24766900/>
134. Epstein E, Fischerova D, Valentin L, Testa A, Franchi D, Sladkevicius P, et al. Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by International Endometrial Tumor Analysis (IETA) consensus nomenclature: prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6): 818-828. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28944985/>
135. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(5): 569-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21783430/>

136. Dreisler E, Sorensen S, Lose G. Endometrial polyps and associated factors in Danish women aged 36-74 years. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(2): 147.e1-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18992861/>
137. Lieng M, Istrø O, Sandvik L, Qvigstad E. Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps: cross-sectional study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(4): 465-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19573823/>
138. Uglietti A, Buggio L, Farella M, Chiaffarino F, Dridi D, Vercellini P, et al. The risk of malignancy in uterine polyps: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;237: 48-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31009859/>
139. McGowan M, Davies J, Addley S, Honeyman L, Kolhe S, Phillips A. Does the presence of single compared to multiple endometrial polyps alter the risk of cancer in post-menopausal women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;279: 118-121. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36332539/>
140. Patrizi L, Ticconi C, Borelli B, Finocchiaro S, Chiaramonte C, Sesti F, et al. Clinical significance of endometrial abnormalities: an observational study on 1020 women undergoing hysteroscopic surgery. *BMC Womens Health.* 2022;22(1): 106. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35392892/>
141. Akış S, Kırın G, Göçmen A. The clinical importance of polyp size measurement through two-dimensional saline infusion sonohysterography prior to hysteroscopic resection in predicting premalignant and malignant endometrial lesions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;157(3): 582-587. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34510415/>
142. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review (Structured abstract). *BJOG. An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2002;109: 313-321. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11950187>
143. Pennant ME, Mehta R, Moody P, Hackett G, Prentice A, Sharp SJ, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG.* 2016;124: 404-411. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27766759>
144. Munro M, Critchley H, Broder M, Fraser I. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(1): 3-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21345435/>
145. Wise MR, Gill P, Lensen S, Thompson JM, Farquhar CM. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215: 598 e1-598 e8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27287687>
146. Ge L, Liu G, Hu K, Huang K, Zhang M, Zhou J, et al. A New Risk Index Combining d-Dimer, Fibrinogen, HE4, and CA199 Differentiates Suspecting Endometrial Cancer From Patients With Abnormal Vaginal Bleeding or Discharge. *Technol Cancer Res Treat.* 2020;19: 1533033819901117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167027/>
147. Li J, Wang X, Qu W, Wang J, Jiang S. Comparison of serum human epididymis protein 4 and CA125 on endometrial cancer detection: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2019;488: 215-220. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30414437/>
148. Matsuo K, Opper NR, Ciccone MA, Garcia J, Tierney KE, Baba T, et al. Time interval between endometrial biopsy and surgical staging for type I endometrial cancer: association between tumor characteristics and survival outcome. *Obstet Gynecol.* 2015;125: 424-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25569000>

149. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA*. 2002;288: 1610-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12350192>
150. Svirsky R, Smorgick N, Rozowski U, Sagiv R, Feingold M, Halperin R, et al. Can we rely on blind endometrial biopsy for detection of focal intrauterine pathology?. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199: 115 e1-3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456238>
151. Leitao MM, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Gattoc LP, Rabbitt C, et al. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*. 2008;111: 244-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18752842>
152. Huang GS, Gebb JS, Einstein MH, Shahabi S, Novetsky AP, Goldberg GL. Accuracy of preoperative endometrial sampling for the detection of high-grade endometrial tumors. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196: 243 e1-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17346538>
153. Deckardt R, Lueken RP, Gallinat A, Möller CP, Busche D, Nugent W, et al. Comparison of Transvaginal Ultrasound, Hysteroscopy, and Dilatation and Curettage in the Diagnosis of Abnormal Vaginal Bleeding and Intrauterine Pathology in Perimenopausal and Postmenopausal Women. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 2002;9: 277-282
154. Dueholm M, Hjorth IM, Secher P, Jorgensen A, Ortoft G. Structured Hysteroscopic Evaluation of Endometrium in Women With Postmenopausal Bleeding. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22: 1215-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26140830>
155. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med*. 1995;40: 553-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7473450>
156. Tanriverdi HA, Barut A, Gun BD, Kaya E. Is pipelle biopsy really adequate for diagnosing endometrial disease?. *Med Sci Monit*. 2004;10: CR271-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173672>
157. Del Priore G, Williams R, Harbatkin CB, Wan LS, Mittal K, Yang GC. Endometrial brush biopsy for the diagnosis of endometrial cancer. *J Reprod Med*. 2001;46: 439-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11396369>
158. Fakhar S, Saeed G, Khan AH, Alam AY. Validity of pipelle endometrial sampling in patients with abnormal uterine bleeding. *Ann Saudi Med*. 2008;28: 188-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18500186>
159. Abdelazim IA, Abdelrazak KM, Elbiaa AA, Al-Kadi M, Yehia AH. Accuracy of endometrial sampling compared to conventional dilatation and curettage in women with abnormal uterine bleeding. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;291: 1121-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25367600>
160. Sanam M, Majid MM. Comparison the Diagnostic Value of Dilatation and Curettage Versus Endometrial Biopsy by Pipelle-a Clinical Trial. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16: 4971-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26163624>
161. Wu HH, Harshbarger KE, Berner HW, Elsheikh TM. Endometrial brush biopsy (Tao brush) Histologic diagnosis of 200 cases with complementary cytology: an accurate sampling technique for the detection of endometrial abnormalities. *Am J Clin Pathol*. 2000;114: 412-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10989642>
162. Wu HH, Casto BD, Elsheikh TM. Endometrial brush biopsy An accurate outpatient method of detecting endometrial malignancy. *J Reprod Med*. 2003;48: 41-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12611094>

163. Williams AR, Brechin S, Porter AJ, Warner P, Critchley HO. Factors affecting adequacy of Pipelle and Tao Brush endometrial sampling. *BJOG*. 2008;115: 1028-36. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18651884>
164. Critchley HO, Warner P, Lee AJ, Brechin S, Guise J, Graham B. Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status. *Health Technol Assess*. 2004;8: iii-iv, 1-139. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15361316>
165. Al-Azemi M, Labib NS, Motawy MM, Temmim L, Moussa MA, Omu AE. Prevalence of endometrial proliferation in pipelle biopsies in tamoxifen-treated postmenopausal women with breast cancer in Kuwait. *Med Princ Pract*. 2003;13: 30-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657616>
166. Narice B, Delaney B, Dickson J. Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-synthesis. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1): 135. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30060741/>
167. Frias-Gomez J, Benavente Y, Ponce J, Brunet J, Ibáñez R, Peremiquel-Trillas P, et al. Sensitivity of cervico-vaginal cytology in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Cytopathol*. 2020;128(11): 792-802. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32202704/>
168. Verdoordt F, Jiang X, Williams M, Schnatz P, Arbyn M. High-risk HPV testing in the management of atypical glandular cells: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;138(2): 303-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25583258/>
169. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116: 160-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567183>
170. Endometriumcarcinoom. 2011; URL: <https://www.oncoline.nl/endometriumcarcinoom>
171. Lalwani N, Dubinsky T, Javitt MC, Gaffney DK, Glanc P, Elshaikh MA, et al. ACR Appropriateness Criteria® pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer. *Ultrasound Q*. 2014;30: 21-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24901775>
172. Amkreutz LC, Mertens HJ, Nurseta T, Engelen MJ, Bergmans M, Nolting E, et al. The value of imaging of the lungs in the diagnostic workup of patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;131: 147-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838035>
173. Alcázar J, Pérez L, Güell O, Haro N, Manzour N, Chacon E, et al. Diagnostic Performance of Transvaginal Ultrasound for Detecting Cervical Invasion In Women With Endometrial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med*. 2019;38(1): 179-189. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29732585/>
174. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31: 560-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398926>
175. Haldorsen IS, Gruner R, Husby JA, Magnussen IJ, Werner HM, Salvesen OO, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in endometrial carcinoma identifies patients at increased risk of recurrence. *Eur Radiol*. 2013;23: 2916-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23732687>
176. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, Berthelsen AK, Costa J, Tabor A, et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study. *Gynecol Oncol*. 2012;128: 300-8

177. Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health.* 2008;8: 8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18457596>
178. 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. 2012; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22305013>
179. Nougaret S, Horta M, Sala E, Lakhman Y, Thomassin-Naggara I, Kido A, et al. Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol.* 2019;29(2): 792-805. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29995239/>
180. Luomaranta A, Leminen A, Loukovaara M. Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of High-Risk Features of Endometrial Carcinoma: A Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25010040>
181. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. 1999; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10478237>
182. Andreano A, Rechichi G, Rebora P, Sironi S, Valsecchi MG, Galimberti S. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2014;24: 1327-38. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24668009>
183. Das SK, Niu XK, Wang JL, Zeng LC, Wang WX, Bhetuwal A, et al. Usefulness of DWI in preoperative assessment of deep myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging.* 2015;14: 32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25608571>
184. Tsili AC, Tsampoulas C, Dalkalitsis N, Stefanou D, Paraskevaidis E, Efremidis SC. Local staging of endometrial carcinoma: role of multidetector CT. *Eur Radiol.* 2008;18: 1043-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18175120>
185. Kitajima K, Suenaga Y, Ueno Y, Kanda T, Maeda T, Takahashi S, et al. Value of fusion of PET and MRI for staging of endometrial cancer: comparison with (1)(8)F-FDG contrast-enhanced PET/CT and dynamic contrast-enhanced pelvic MRI. *Eur J Radiol.* 2013;82: 1672-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23727380>
186. National Comprehensive Cancer Network (NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms. 2015;2016
187. Chang MC, Chen JH, Liang JA, Yang KT, Cheng KY, Kao CH. 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2012;81: 3511-7
188. Hu J, Zhang K, Yan Y, Zang Y, Wang Y, Xue F. Diagnostic accuracy of preoperative. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(3): 519-529. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31165242/>
189. Kakhki VR, Shahriari S, Treglia G, Hasanzadeh M, Zakavi SR, Yousefi Z, et al. Diagnostic performance of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for detection of primary lesion and staging of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23: 1536-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24172090>
190. Bokhman J. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1): 10-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6822361/>
191. Board WCoTE. Female Genital Tumours. 2020;4

192. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg M, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. Ann Oncol. 2019;30(8): 1232-1243. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31056702/>
193. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza M, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(1): 12-39. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33397713/>
194. Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. Histopathology. 2020;76(1): 52-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31846532/>
195. Soslow R, Tornos C, Park K, Malpica A, Matias-Guiu X, Oliva E, et al. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. Int J Gynecol Pathol. 2019;38 Suppl 1: S64-S74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550484/>
196. Lax S, Kurman R. A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses. Verh Dtsch Ges Pathol. 1997;81: 228-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9474874/>
197. Lax S, Kurman R, Pizer E, Wu L, Ronnett B. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. Am J Surg Pathol. 2000;24(9): 1201-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10976693/>
198. Lax S. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypic to a molecular-based classification. Virchows Arch. 2004;444(3): 213-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14747944/>
199. Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, Hentschel B, Einenkel J. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. Int J Gynecol Cancer. 2004;14: 348-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086736>
200. Semere L, Ko E, Johnson N, Vitonis A, Phang L, Cramer D, et al. Endometrial intraepithelial neoplasia: clinical correlates and outcomes. Obstet Gynecol. 2011;118(1): 21-28. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21691159/>
201. Yuan L, Biscotti C, Zhu H, Booth C, Abdul-Karim F, Zhang Y. Significance of atypical endometrial cells in women younger than 40 years of age. J Am Soc Cytopathol. 9(1): 33-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 31353256/>
202. Vetter M, Smith B, Benedict J, Hade E, Bixel K, Copeland L, et al. Preoperative predictors of endometrial cancer at time of hysterectomy for endometrial intraepithelial neoplasia or complex atypical hyperplasia. Am J Obstet Gynecol. 2020;222(1): 60.e1-60.e7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31401259/>
203. Bourdel N, Chauvet P, Tognazza E, Pereira B, Botchorishvili R, Canis M. Sampling in Atypical Endometrial Hyperplasia: Which Method Results in the Lowest Underestimation of Endometrial Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol. 23(5): 692-701. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27058769/>
204. Smith B, Boone J, Thomas E, Turner T, McGwin G, Stisher A, et al. The Reliability of Intraoperative Assessment on Predicting Tumor Size, Myometrial Invasion, and Cervical Involvement in Patients With a Preoperative Diagnosis of Complex Atypical Hyperplasia or

- (Clinical Stage I) Endometrial Cancer: A Prospective Cohort Study. Am J Clin Oncol. 2020;43(2): 122-127. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31764025/>
205. Wheeler D, Bell K, Kurman R, Sherman M. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. Am J Surg Pathol. 2000;24(6): 797-806. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10843281/>
206. Trinh V, Pelletier M, Echelard P, Warkus T, Sauthier P, Gougeon F, et al. Distinct Histologic, Immunohistochemical and Clinical Features Associated With Serous Endometrial Intraepithelial Carcinoma Involving Polyps. Int J Gynecol Pathol. 2020;39(2): 128-135. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30789501/>
207. Mayr D, Schmoeckel E, Höhn AK, Hiller GGR, Horn L. Aktuelle WHO-Klassifikation des weiblichen Genitale. 2021;42: 259. URL: <https://doi.org/10.1007/s00292-021-00933-w>
208. Soslow R. High-grade endometrial carcinomas - strategies for typing. Histopathology. 2013;62(1): 89-110. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23240672/>
209. Malpica A. How to approach the many faces of endometrioid carcinoma. Mod Pathol. 2016;29 Suppl 1: S29-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26715172/>
210. Murali R, Davidson B, Fadare O, Carlson J, Crum C, Gilks C, et al. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. Int J Gynecol Pathol. 2019;38 Suppl 1: S40-S63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550483/>
211. Hu S, Hinson J, Matnani R, Cibull M, Karabakhtsian R. Are the uterine serous carcinomas underdiagnosed? Histomorphologic and immunohistochemical correlates and clinical follow up in high-grade endometrial carcinomas initially diagnosed as high-grade endometrioid carcinoma. Mod Pathol. 2018;31(2): 358-364. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28984301/>
212. Chen W, Husain A, Nelson G, Rambau P, Liu S, Lee C, et al. Immunohistochemical Profiling of Endometrial Serous Carcinoma. Int J Gynecol Pathol. 2017;36(2): 128-139. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27167671/>
213. Stewart C, Crum C, McCluggage W, Park K, Rutgers J, Oliva E, et al. Guidelines to Aid in the Distinction of Endometrial and Endocervical Carcinomas, and the Distinction of Independent Primary Carcinomas of the Endometrium and Adnexa From Metastatic Spread Between These and Other Sites. Int J Gynecol Pathol. 2019;38 Suppl 1: S75-S92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550485/>
214. Rabban J, Gilks C, Malpica A, Matias-Guiu X, Mittal K, Mutter G, et al. Issues in the Differential Diagnosis of Uterine Low-grade Endometrioid Carcinoma, Including Mixed Endometrial Carcinomas: Recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists. Int J Gynecol Pathol. 2019;38 Suppl 1: S25-S39. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550482/>
215. Lax S. Pathology of Endometrial Carcinoma. Adv Exp Med Biol. 2017;943: 75-96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 27910065/>
216. Bell D, Ellenson L. Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma. Annu Rev Pathol. 2019;14: 339-367. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30332563/>
217. Horn L, Höhn A, Krücken I, Stiller M, Obeck U, Brambs C. Mesonephric-like adenocarcinomas of the uterine corpus: report of a case series and review of the literature indicating poor prognosis for this subtype of endometrial adenocarcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2020;146(4): 971-983. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31927619/>

218. Euscher E, Bassett R, Duose D, Lan C, Wistuba I, Ramondetta L, et al. Mesonephric-like Carcinoma of the Endometrium: A Subset of Endometrial Carcinoma With an Aggressive Behavior. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(4): 429-443. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31725471/>
219. Horn LC, Dallacker M, Bilek K. [Carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumors) of the uterus Morphology, pathogenetic aspects and prognostic factors]. *Pathologe.* 2009;30: 292-301. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19495763>
220. Artioli G, Wabersich J, Ludwig K, Gardiman M, Borgato L, Garbin F. Rare uterine cancer: carcinosarcomas Review from histology to treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;94(1): 98-104. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25468677/>
221. Zhao S, Bellone S, Lopez S, Thakral D, Schwab C, English D, et al. Mutational landscape of uterine and ovarian carcinosarcomas implicates histone genes in epithelial-mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(43): 12238-12243. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27791010/>
222. Lopez-Garcia MA, Palacios J. Pathologic and molecular features of uterine carcinosarcomas. *Semin Diagn Pathol.* 2011;27: 274-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21309261>
223. Denschlag D, Thiel FC, Ackermann S, Harter P, Juhasz-Boess I, Mallmann P, et al. Sarcoma of the Uterus Guideline of the DGGG (S2k-Level, AWMF Registry No 015/074, August 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75: 1028-1042. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26640293>
224. Plotkin A, Kuzeljevic B, De Villa V, Thompson E, Gilks C, Clarke B, et al. Interlaboratory Concordance of ProMisE Molecular Classification of Endometrial Carcinoma Based on Endometrial Biopsy Specimens. *Int J Gynecol Pathol.* 2020;39(6): 537-545. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32281774/>
225. Casey L, Singh N. POLE, MMR, and MSI Testing in Endometrial Cancer: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the USCAP 2020 Annual Meeting. *Int J Gynecol Pathol.* 2021;40(1): 5-16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33290350/>
226. Guerra E, Matias-Guiu X. Relevance of pathologic features in risk stratification for early-stage endometrial cancer. *J Gynecol Oncol.* 2021;32(4): e67. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34085800/>
227. Hirschowitz L, Nucci M, Zaino R. Problematic issues in the staging of endometrial, cervical and vulval carcinomas. *Histopathology.* 2013;62(1): 176-202. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 23240675/>
228. Horn L, Hoehn A. Processing and Histopathological Workup of Hysterectomy Specimens In: Alkatout I, Mettler L (Hrsg) *Hysterectomy A Comprehensive Surgical Approach* Springer International Publishing. Cham. 2018;259
229. Argani P, Cimino-Mathews A. *Intraoperative Frozen Sections Diagnostic Pitfalls.* Consultant Pathology. 2014;5
230. Williams JW, Hirschowitz L. Assessment of uterine wall thickness and position of the vascular plexus in the deep myometrium: implications for the measurement of depth of myometrial invasion of endometrial carcinomas. *Int J Gynecol Pathol.* 2005;25: 59-64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16306786>
231. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer.* 2009;115: 3379-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484787>

232. Wittekind C, Brierley J, Lee A, van Eycken E. TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use, 5th Edition. 2019; URL: <https://www.wiley.com/en-us/TNM+Supplement%3A+A+Commentary+on+Uniform+Use%2C+5th+Edition-p-9781119263920>
233. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan M, Ali-Fehmi R, et al. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38 Suppl 1: S93-S113. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550486/>
234. Folkins A, Nevadunsky N, Saleemuddin A, Jarboe E, Muto M, Feltmate C, et al. Evaluation of vascular space involvement in endometrial adenocarcinomas: laparoscopic vs abdominal hysterectomies. *Mod Pathol.* 2010;23(8): 1073-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20473276/>
235. Wittekind C. [Lymph nodes, tumour deposits, and TNM: are we getting better? 7th edition of UICC 2010 TNM classification of malignant tumors]. *Strahlenther Onkol.* 2012;188(2): 191-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22231635/>
236. Seifi F, Parkash V, Clark M, Menderes G, Tierney C, Silasi D, et al. Pseudovascular Invasion: Minimally Invasive Surgery for Endometrial Cancer. *JSLS.* 23(2): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31285650/>
237. Peters E, Bartosch C, McCluggage W, Genestie C, Lax S, Nout R, et al. Reproducibility of lymphovascular space invasion (LVSI) assessment in endometrial cancer. *Histopathology.* 2019;75(1): 128-136. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31155736/>
238. Qian Y, Pollock E, Nwachukwu C, Seiger K, von Eyben R, Folkins A, et al. Extent of lymphovascular space invasion may predict lymph node metastasis in uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2017;147(1): 24-29. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID:28709703/>
239. Matsuo K, Garcia-Sayre J, Medeiros F, Casabar J, Machida H, Moeini A, et al. Impact of depth and extent of lymphovascular space invasion on lymph node metastasis and recurrence patterns in endometrial cancer. *J Surg Oncol.* 2015;112(6): 669-76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26391212/>
240. Barnes E, Martell K, Parra-Herran C, Taggar A, Donovan E, Leung E. Substantial lymphovascular space invasion predicts worse outcomes in early-stage endometrioid endometrial cancer. *Brachytherapy.* 20(3): 527-535. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33485810/>
241. Pifer P, Bhargava R, Patel A, Ling D, Vargo J, Orr B, et al. Is the risk of substantial LVSI in stage I endometrial cancer similar to PORTEC in the North American population? - A single-institution study. *Gynecol Oncol.* 2020;159(1): 23-29. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32718729/>
242. Winer I, Ahmed Q, Mert I, Bandyopadhyay S, Cote M, Munkarah A, et al. Significance of lymphovascular space invasion in uterine serous carcinoma: what matters more; extent or presence?. *Int J Gynecol Pathol.* 2015;34(1): 47-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID:25473753/>
243. Fader A, Roque D, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. *Clin Cancer Res.* 2020;26(15): 3928-3935. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32601075/>
244. Buza N, English D, Santin A, Hui P. Toward standard HER2 testing of endometrial serous carcinoma: 4-year experience at a large academic center and recommendations for clinical

- practice. Mod Pathol. 2013;26(12): 1605-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23765245/>
245. Quddus M, Hansen K, Tantravahi U, Sung C. Human epidermal growth factor receptor 2 (Her2) testing for uterine serous carcinoma: Report of scenarios of unusual overexpression. Gynecol Oncol Rep. 2020;32: 100561. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32258332/>
246. Buza N. HER2 Testing and Reporting in Endometrial Serous Carcinoma: Practical Recommendations for HER2 Immunohistochemistry and Fluorescent In Situ Hybridization: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the 2020 USCAP Annual Meeting. Int J Gynecol Pathol. 2021;40(1): 17-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33290351/>
247. Rottmann D, Assem H, Matsumoto N, Wong S, Hui P, Buza N. Does Specimen Type Have an Impact on HER2 Status in Endometrial Serous Carcinoma? Discordant HER2 Status of Paired Endometrial Biopsy and Hysterectomy Specimens in the Presence of Frequent Intratumoral Heterogeneity. Int J Gynecol Pathol. 2021;40(3): 263-271. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 32897955/>
248. Jamieson A, Thompson E, Huvila J, Gilks C, McAlpine J. p53abn Endometrial Cancer: understanding the most aggressive endometrial cancers in the era of molecular classification. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(6): 907-913. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33589443/>
249. Jönsson J, Bååth M, Björnheden I, Sahin I, Måsbäck A, Hedenfalk I. Homologous Recombination Repair Mechanisms in Serous Endometrial Cancer. Cancers (Basel). 2021;13(2): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33445465/>
250. Ashley C, Da Cruz Paula A, Kumar R, Mandelker D, Pei X, Riaz N, et al. Analysis of mutational signatures in primary and metastatic endometrial cancer reveals distinct patterns of DNA repair defects and shifts during tumor progression. Gynecol Oncol. 2019;152(1): 11-19. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415991/>
251. Stephan JM, Hansen J, Samuelson M, McDonald M, Chin Y, Bender D, et al. Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2014;133: 499-505. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24699308>
252. Parkash V, Matias-Guiu X, Oliva E, Malpica A, McCluggage W. Current Practices in the Processing, Diagnosis, and Reporting of Endometrial Carcinoma: Results of a Web-based Survey by the International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP). Int J Gynecol Pathol. 2019;38 Suppl 1: S3-S8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550480/>
253. Malpica A, Euscher E, Hecht J, Ali-Fehmi R, Quick C, Singh N, et al. Endometrial Carcinoma, Grossing and Processing Issues: Recommendations of the International Society of Gynecologic Pathologists. Int J Gynecol Pathol. 2019;38 Suppl 1: S9-S24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550481/>
254. Orezzoli JP, Sioletic S, Olawaiye A, Oliva E, del Carmen MG. Stage II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: clinical implications of cervical stromal invasion. Gynecol Oncol. 2009;113: 316-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345400>
255. Zaino RJ, Abendroth C, Yemelyanova A, Oliva E, Lim D, Soslow R, et al. Endocervical involvement in endometrial adenocarcinoma is not prognostically significant and the pathologic assessment of the pattern of involvement is not reproducible. Gynecol Oncol. 2012;128: 83-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23063759>
256. Blakely M, Liu Y, Rahaman J, Prasad-Hayes M, Tismenetsky M, Wang X, et al. Sentinel Lymph Node Ultra-staging as a Supplement for Endometrial Cancer Intraoperative Frozen Section Deficiencies. Int J Gynecol Pathol. 2019;38(1): 52-58. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28968296/>

257. Strickland S, Rendi M, Garcia R, Norquist B, Pennington K, Kilgore M. Evaluation of Intraoperative Assessments in the Management of Endometrial Carcinoma: A Retrospective Quality Assurance Review. *Int J Gynecol Pathol.* 2018;37(5): 414-420. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30102260/>
258. Euscher E, Fox P, Bassett R, Al-Ghawi H, Ali-Fehmi R, Barbuto D, et al. The pattern of myometrial invasion as a predictor of lymph node metastasis or extrauterine disease in low-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2013;37: 1728-36. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24061515>
259. Nakao Y, Yamasaki F, Yokoyama M, Aihara S, Yasunaga M, Iwasaka T. Minimal deviation endometrioid adenocarcinoma of the endometrium and its MRI findings. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35: 185-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24772926>
260. Bartosch C, Manuel Lopes J, Oliva E. Endometrial carcinomas: a review emphasizing overlapping and distinctive morphological and immunohistochemical features. *Adv Anat Pathol.* 2011;18: 415-37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21993268>
261. Şenol T, Polat M, Özkaya E, Karateke A. Misinterpretation of Frozen Section in Endometrial Cancer Cases: Does It Have Any Effect on Disease-free and Overall Survival?. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36(6): 550-554. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28134667/>
262. Fotiou S, Vlahos N, Kondi-Pafiti A, Zarganis P, Papakonstantinou K, Creatsas G. Intraoperative gross assessment of myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer: Role of tumor grade and size. *Gynecol Oncol.* 2009;112(3): 517-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19117598/>
263. Kumar S, Bandyopadhyay S, Semaan A, Shah J, Mahdi H, Morris R, et al. The role of frozen section in surgical staging of low risk endometrial cancer. *PLoS One.* 2011;6(9): e21912. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 21912633/>
264. Takano M, Ochi H, Takei Y, Miyamoto M, Hasumi Y, Kaneta Y, et al. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? *Br J Cancer.* 2013;109: 1760-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002604>
265. McCluggage WG. My approach to and thoughts on the typing of ovarian carcinomas. *J Clin Pathol.* 2008;61: 152-63
266. McCluggage WG, Hirschowitz L, Wilson GE, Oliva E, Soslow RA, Zaino RJ. Significant variation in the assessment of cervical involvement in endometrial carcinoma: an interobserver variation study. *Am J Surg Pathol.* 2011;35: 289-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263250>
267. Horn LC, Trost M, Bilek K. Staging of endometrial carcinoma: aspects of ovarian and cervical involvement. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;29: 63-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952935>
268. Morotti M, Menada M, Moioli M, Sala P, Maffeo I, Abete L, et al. Frozen section pathology at time of hysterectomy accurately predicts endometrial cancer in patients with preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 2012;125(3): 536-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 22361087/>
269. Rakha E, Wong S, Soomro I, Chaudry Z, Sharma A, Deen S, et al. Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(11): 1683-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 23073327/>

270. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, Uccella S, Famuyide AO, Cliby WA, et al. Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol.* 2012;120: 998-1004. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090515>
271. Vidal F, Rafii A. Lymph node assessment in endometrial cancer: towards personalized medicine. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013: 892465. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3804440/>
272. Wittekind C., H.J. M. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 2010; URL: <http://www.wiley-vch.de/publish/dt/books/bySubjectMD00/ISBN3-527-32759-2/>
273. Taraboanta C, Britton H, Plotkin A, Azordegan N, Clement P, Gilks C. Performance Characteristics of Endometrial Sampling in Diagnosis of Endometrial Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2020;39(1): 19-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31815891/>
274. Emons G, Beckmann M, Schmidt D, Mallmann P. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(2): 135-136. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25797956/>
275. Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman W. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(5): 473-475. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23756279/>
276. Sakhdari A, Moghaddam P, Liu Y. Endometrial Samples From Postmenopausal Women: A Proposal for Adequacy Criteria. *Int J Gynecol Pathol.* 2016;35(6): 525-530. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26990506/>
277. Juhasz-Böss I, Ströder R, Schmidt G, Solomayer E, Horn LC, Herr D. Diagnostik und Therapie benigner und prämaligner Veränderungen des Endometriums. 2019///;13: 511-529
278. Phillips V, McCluggage W. Results of a questionnaire regarding criteria for adequacy of endometrial biopsies. *J Clin Pathol.* 2005;58(4): 417-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15790709/>
279. Zaino R. FIGO staging of endometrial adenocarcinoma: a critical review and proposal. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28(1): 1-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19047915/>
280. Movahedi-Lankarani S, Gilks CB, Soslow R, Oliva E. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Endometrium. 2011
281. Robboy SJ, Mutter G. L., Shako-Levy R., Bean S. M., Prat J., Bentley Russel P. Cutup – gross description and processing of specimens. Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract. 2009
282. Ahmed Q, Gattoc L, Al-Wahab Z, Abdulfatah E, Ruterbusch J, Cote M, et al. Vanishing endometrial cancer in hysterectomy specimens: a myth or a fact. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(2): 221-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25517962/>
283. Kalyanasundaram K, Ganeshan R, Perunovic B, McCluggage W. Diffusely infiltrating endometrial carcinomas with no stromal response: report of a series, including cases with cervical and ovarian involvement and emphasis on the potential for misdiagnosis. *Int J Surg Pathol.* 2010;18(2): 138-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 19117974/>
284. Murray S, Young R, Scully R. Unusual epithelial and stromal changes in myoinvasive endometrioid adenocarcinoma: a study of their frequency, associated diagnostic problems, and prognostic significance. *Int J Gynecol Pathol.* 2003;22(4): 324-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 14501811/>
285. Zaino R, Carinelli SG, Ellenson LH. Tumours of the uterine Corpus: epithelial Tumours and Precursors. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Tract. 2014;125-126

286. Han G, Lim D, Leitao M, Abu-Rustum N, Soslow R. Histological features associated with occult lymph node metastasis in FIGO clinical stage I, grade I endometrioid carcinoma. *Histopathology*. 2014;64(3): 389-98. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 24215212/>
287. Jorge S, Hou JY, Tergas AI, Burke WM, Huang Y, Hu JC, et al. Magnitude of risk for nodal metastasis associated with lymphvascular space invasion for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2016;140: 387-93. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26768835>
288. Wortman B, Creutzberg C, Putter H, Jürgenliemk-Schulz I, Jobsen J, Lutgens L, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer*. 2018;119(9): 1067-1074. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30356126/>
289. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2006;30: 230-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434898>
290. Höhn A, Brambs C, Erber R, Hiller G, Mayr D, Schmidt D, et al. [Reporting and handling of lymphonodectomy specimens in gynecologic malignancies and sentinel lymph nodes]. *Pathologe*. 2021;42(3): 319-327. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32700061/>
291. Krizova A, Clarke B, Bernardini M, James S, Kaloger S, Boerner S, et al. Histologic artifacts in abdominal, vaginal, laparoscopic, and robotic hysterectomy specimens: a blinded, retrospective review. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(1): 115-26. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21164295/>
292. Delair D, Soslow R, Gardner G, Barakat R, Leitao M. Tumoral displacement into fallopian tubes in patients undergoing robotically assisted hysterectomy for newly diagnosed endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32(2): 188-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23370655/>
293. Stewart C, Doherty D, Havlat M, Koay M, Leung Y, Naran A, et al. Transtubal spread of endometrial carcinoma: correlation of intra-luminal tumour cells with tumour grade, peritoneal fluid cytology, and extra-uterine metastasis. *Pathology*. 2013;45(4): 382-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23635815/>
294. Singh R, Cho K. Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma or Not? Metastases to Fallopian Tube Mucosa Can Masquerade as In Situ Lesions. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(10): 1313-1315. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28968160/>
295. Albright B, Black J, Passarelli R, Gysler S, Whicker M, Altwerger G, et al. Associated characteristics and impact on recurrence and survival of free-floating tumor fragments in the lumen of fallopian tubes in Type I and Type II endometrial cancer. *Gynecol Oncol Rep*. 2018;23: 28-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29387776/>
296. Fedda F, Euscher E, Ramalingam P, Malpica A. Prophylactic Risk-reducing Hysterectomies and Bilateral Salpingo-oophorectomies in Patients With Lynch Syndrome: A Clinicopathologic Study of 29 Cases and Review of the Literature. *Int J Gynecol Pathol*. 2020;39(4): 313-320. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31851061/>
297. Downes M, Allo G, McCluggage W, Sy K, Ferguson S, Aronson M, et al. Review of findings in prophylactic gynaecological specimens in Lynch syndrome with literature review and recommendations for grossing. *Histopathology*. 2014;65(2): 228-39. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24495259/>
298. Lachiewicz M, Kravochuck S, O'Malley M, Heald B, Church J, Kalady M, et al. Prevalence of occult gynecologic malignancy at the time of risk reducing and nonprophylactic surgery in patients

- with Lynch syndrome. *Gynecol Oncol.* 2014;132(2): 434-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24211399/>
299. Karamurzin Y, Soslow R, Garg K. Histologic evaluation of prophylactic hysterectomy and oophorectomy in Lynch syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(4): 579-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23426126/>
300. Lucas E, Chen H, Molberg K, Castrillon D, Rivera Colon G, Li L, et al. Mismatch Repair Protein Expression in Endometrioid Intraepithelial Neoplasia/Atypical Hyperplasia: Should We Screen for Lynch Syndrome in Precancerous Lesions?. *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38(6): 533-542. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30383610/>
301. de Leeuw W, Dierssen J, Vasen H, Wijnen J, Kenter G, Meijers-Heijboer H, et al. Prediction of a mismatch repair gene defect by microsatellite instability and immunohistochemical analysis in endometrial tumours from HNPCC patients. *J Pathol.* 2000;192(3): 328-35. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11054716/>
302. Nieminen T, Gylling A, Abdel-Rahman W, Nuorva K, Aarnio M, Renkonen-Sinisalo L, et al. Molecular analysis of endometrial tumorigenesis: importance of complex hyperplasia regardless of atypia. *Clin Cancer Res.* 2009;15(18): 5772-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19723644/>
303. Ichikawa Y, Tsunoda H, Takano K, Oki A, Yoshikawa H. Microsatellite instability and immunohistochemical analysis of MLH1 and MSH2 in normal endometrium, endometrial hyperplasia and endometrial cancer from a hereditary nonpolyposis colorectal cancer patient. *Jpn J Clin Oncol.* 2002;32(3): 110-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11956307/>
304. Vierkoetter K, Kagami L, Ahn H, Shimizu D, Terada K. Loss of Mismatch Repair Protein Expression in Unselected Endometrial Adenocarcinoma Precursor Lesions. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(2): 228-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26807560/>
305. León-Castillo A, de Boer S, Powell M, Mileskein L, Mackay H, Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol.* 2020;38(29): 3388-3397. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32749941/>
306. Mills A, Longacre T. Lynch Syndrome Screening in the Gynecologic Tract: Current State of the Art. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(4): e35-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26872009/>
307. Cho K, Cooper K, Croce S, Djordjevic B, Herrington S, Howitt B, et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) Endometrial Cancer Project: Guidelines From the Special Techniques and Ancillary Studies Group. *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38 Suppl 1: S114-S122. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29521846/>
308. Eggink F, Van Gool I, Leary A, Pollock P, Crosbie E, Mileskein L, et al. Immunological profiling of molecularly classified high-risk endometrial cancers identifies. *Oncoimmunology.* 6(2): e1264565. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28344870/>
309. Green AK, Feinberg J, Makker V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020;40: 1-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213091/>
310. Reijnen C, Küsters-Vandervelde H, Prinsen C, Massuger L, Snijders M, Kommoos S, et al. Mismatch repair deficiency as a predictive marker for response to adjuvant radiotherapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2019;154(1): 124-130. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31103324/>
311. Zakhour M, Cohen J, Gibson A, Walts A, Karimian B, Baltayan A, et al. Abnormal mismatch repair and other clinicopathologic predictors of poor response to progestin treatment in young

- women with endometrial complex atypical hyperplasia and well-differentiated endometrial adenocarcinoma: a consecutive case series. BJOG. 2017;124(10): 1576-1583. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28128512/>
312. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 21, Januar 2019, AWMF-Registernummer: 021/007OL. 2019; URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/L_L_KRK_Langversion_2.1.pdf
313. Ryan N, McMahon R, Tobi S, Snowsill T, Esquibel S, Wallace A, et al. The proportion of endometrial tumours associated with Lynch syndrome (PETALS): A prospective cross-sectional study. PLoS Med. 2020;17(9): e1003263. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941469/>
314. Steltoo E, Jansen A, Osse E, Nout R, Creutzberg C, Ruano D, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. Ann Oncol. 2017;28(1): 96-102. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27742654/>
315. Niu B, Hammond R, Leen S, Gilks C, Singh N. Two versus four immunostains for Lynch syndrome screening in endometrial carcinoma. Histopathology. 2019;75(3): 442-445. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31077605/>
316. Josef Rüschoff GB. MSI-Testung Was ist neu? Was ist zu beachten?. Der Pathologe. 2021;42: 414-423
317. Raffone A, Travaglino A, Cerbone M, Gencarelli A, Mollo A, Insabato L, et al. Diagnostic Accuracy of Immunohistochemistry for Mismatch Repair Proteins as Surrogate of Microsatellite Instability Molecular Testing in Endometrial Cancer. Pathol Oncol Res. 2020;26(3): 1417-1427. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32377987/>
318. Amirkaveh Mojtabed IS. A two-antibody mismatch repair protein immunohistochemistry screening approach for colorectal carcinomas, skin sebaceous tumors, and gynecologic tract carcinomas. Modern Pathology. 2011;24: 1004-1014
319. Sari A, Pollett A, Eriksson L, Lumsden-Johanson B, Van de Laar E, Kazerouni H, et al. Interobserver Agreement for Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry in Endometrial and Nonserous, Nonmucinous Ovarian Carcinomas. Am J Surg Pathol. 2019;43(5): 591-600. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30864976/>
320. Stinton C, Fraser H, Al-Khudairy L, Court R, Jordan M, Grammatopoulos D, et al. Testing for lynch syndrome in people with endometrial cancer using immunohistochemistry and microsatellite instability-based testing strategies - A systematic review of test accuracy. Gynecol Oncol. 2021;160(1): 148-160. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33190932/>
321. Timmerman S, Van Rompu A, Van Gorp T, Vanden Bempt I, Brems H, Van Nieuwenhuysen E, et al. Analysis of 108 patients with endometrial carcinoma using the PROMISE classification and additional genetic analyses for MMR-D. Gynecol Oncol. 2020;157(1): 245-251. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31980219/>
322. Bruegl A, Kernberg A, Broaddus R. Importance of PCR-based Tumor Testing in the Evaluation of Lynch Syndrome-associated Endometrial Cancer. Adv Anat Pathol. 2017;24(6): 372-378. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28820751/>
323. Engel K, Moore H. Effects of preanalytical variables on the detection of proteins by immunohistochemistry in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. Arch Pathol Lab Med. 2011;135(5): 537-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21526952/>
324. Bass B, Engel K, Greytak S, Moore H. A review of preanalytical factors affecting molecular, protein, and morphological analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue: how

- well do you know your FFPE specimen?. Arch Pathol Lab Med. 2014;138(11): 1520-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25357115/>
325. Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. Nature. 2013;502: 333-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24132290>
326. Steloo E, Nout R, Osse E, Jürgenliemk-Schulz I, Jobsen J, Lutgens L, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. Clin Cancer Res. 2016;22(16): 4215-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006490/>
327. Burleigh A, Talhouk A, Gilks CB, McAlpine JN. Clinical and pathological characterization of endometrial cancer in young women: identification of a cohort without classical risk factors. Gynecol Oncol. 2015;138: 141-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25870916>
328. Pilarski R. Cancers (Basel). 2019;11(6): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31216739/>
329. de Jonge M, Ritterhouse L, de Kroon C, Vreeswijk M, Segal J, Puranik R, et al. Germline. Clin Cancer Res. 2019;25(24): 7517-7526. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31492746/>
330. Vietri M, D'Elia G, Caliendo G, Casamassimi A, Federico A, Passariello L, et al. Prevalence of mutations in BRCA and MMR genes in patients affected with hereditary endometrial cancer. Med Oncol. 2021;38(2): 13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33484353/>
331. Lawrence J, Richer L, Arseneau J, Zeng X, Chong G, Weber E, et al. Mismatch Repair Universal Screening of Endometrial Cancers (MUSE) in a Canadian Cohort. Curr Oncol. 2021;28(1): 509-522. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33467402/>
332. Kahn R, Gordhandas S, Maddy B, Baltich Nelson B, Askin G, Christos P, et al. Universal endometrial cancer tumor typing: How much has immunohistochemistry, microsatellite instability, and MLH1 methylation improved the diagnosis of Lynch syndrome across the population?. Cancer. 2019;125(18): 3172-3183. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150123/>
333. Pasanen A, Loukovaara M, Bützow R. Clinicopathological significance of deficient DNA mismatch repair and MLH1 promoter methylation in endometrioid endometrial carcinoma. Mod Pathol. 2020;33(7): 1443-1452. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32060377/>
334. Dillon J, Gonzalez J, DeMars L, Bloch K, Tafe L. Universal screening for Lynch syndrome in endometrial cancers: frequency of germline mutations and identification of patients with Lynch-like syndrome. Hum Pathol. 2017;70: 121-128. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29107668/>
335. Spinoza D, Acosta T, Wong J, Kurtovic K, Mewshaw J, Collins S, et al. Universal screening for Lynch syndrome in uterine cancer patients: A quality improvement initiative. Gynecol Oncol. 2021;160(1): 169-174. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33393478/>
336. Weinstein J, Collisson E, Mills G, Shaw K, Ozenberger B, Ellrott K, et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. Nat Genet. 2013;45(10): 1113-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24071849/>
337. Talhouk A, McConechy M, Leung S, Li-Chang H, Kwon J, Melnyk N, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. Br J Cancer. 2015;113(2): 299-310. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26172027/>
338. Carlson J, McCluggage W. Reclassifying endometrial carcinomas with a combined morphological and molecular approach. Curr Opin Oncol. 2019;31(5): 411-419. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31261170/>

339. DeLair D, Burke K, Selenica P, Lim R, Scott S, Middha S, et al. The genetic landscape of endometrial clear cell carcinomas. *J Pathol.* 2017;243(2): 230-241. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28718916/>
340. Lax SF. Pathology of Endometrial Carcinoma. *Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma.* 2017;75-96. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-319-43139-0_3
341. Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK, Nakonechny Q, Leo J, Cheng A, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: Earlier prognostic information to guide treatment. *Gynecol Oncol.* 2016;143: 46-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5421949/>
342. Kommooss S, McConechy M, Kommooss F, Leung S, Bunz A, Magrill J, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol.* 2018;29(5): 1180-1188. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29432521/>
343. Brett M, Atenafu E, Singh N, Ghatare P, Clarke B, Nelson G, et al. Equivalent Survival of p53 Mutated Endometrial Endometrioid Carcinoma Grade 3 and Endometrial Serous Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2021;40(2): 116-123. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265358/>
344. Wortman BG, Bosse T, Nout RA, Lutgens L, van der Steen-Banasik EM, Westerveld H, et al. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: Evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial. *Gynecol Oncol.* 2018;151: 69-75
345. Marnitz S, Walter T, Schömig-Markiefka B, Engler T, Kommooss S, Brucker S. A Modern Approach to Endometrial Carcinoma: Will Molecular Classification Improve Precision Medicine in the Future?. *Cancers (Basel).* 2020;12(9): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32927671/>
346. Van Gool I, Rayner E, Osse E, Nout R, Creutzberg C, Tomlinson I, et al. Adjuvant Treatment for. *Clin Cancer Res.* 2018;24(13): 3197-3203. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29559562/>
347. Kim S, Cloutier B, Leung S, Cochrane D, Britton H, Pina A, et al. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: Opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecol Oncol.* 2020;158(1): 3-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32331700/>
348. Travaglino A, Raffone A, Gencarelli A, Mollo A, Guida M, Insabato L, et al. TCGA Classification of Endometrial Cancer: the Place of Carcinosarcoma. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(4): 2067-2073. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32472441/>
349. Travaglino A, Raffone A, Mollo A, Borrelli G, Alfano P, Zannoni G, et al. TCGA molecular subgroups and FIGO grade in endometrial endometrioid carcinoma. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(5): 1117-1125. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253551/>
350. Coll-de la Rubia E, Martinez-Garcia E, Dittmar G, Gil-Moreno A, Cabrera S, Colas E. Prognostic Biomarkers in Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020;9(6): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32560580/>
351. Bosse T, Nout R, McAlpine J, McConechy M, Britton H, Hussein Y, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(5): 561-568. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29505428/>
352. Van Gool I, Ubachs J, Stelloo E, de Kroon C, Goeman J, Smit V, et al. Blinded histopathological characterisation of POLE exonuclease domain-mutant endometrial cancers: sheep in wolf's clothing. *Histopathology.* 2018;72(2): 248-258. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28795426/>
353. Devereaux K, Steiner D, Ho C. A multiplex ANaPshot assay is a rapid and cost-effective method for detecting POLE mutations in endometrial carcinoma. *Mod Pathol.* 2020;33(Suppl2): 1040

354. Köbel M, Kang E. The Many Uses of p53 Immunohistochemistry in Gynecological Pathology: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the 2020 USCAP Annual Meeting. *Int J Gynecol Pathol.* 2021;40(1): 32-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33290354/>
355. Singh N, Piskorz A, Bosse T, Jimenez-Linan M, Rous B, Brenton J, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies. *J Pathol.* 2020;250(3): 336-345. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31829441/>
356. Raffone A, Travaglino A, Cerbone M, De Luca C, Russo D, Di Maio A, et al. Diagnostic accuracy of p53 immunohistochemistry as surrogate of TP53 sequencing in endometrial cancer. *Pathol Res Pract.* 2020;216(8): 153025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32703491/>
357. Tashiro K, Nakano T, Honjo T. Signal sequence trap Expression cloning method for secreted proteins and type 1 membrane proteins. *Methods Mol Biol.* 1997;69: 203-19. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9116854/>
358. Köbel M, Ronnett B, Singh N, Soslow R, Gilks C, McCluggage W. Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas: Toward Increased Reproducibility. *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38 Suppl 1: S123-S131. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29517499/>
359. Nastic D, Shanwell E, Wallin K, Valla M, Måsbäck A, Mateoiu C, et al. A Selective Biomarker Panel Increases the Reproducibility and the Accuracy in Endometrial Biopsy Diagnosis. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36(4): 339-347. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28244894/>
360. van Esterik M, Van Gool I, de Kroon C, Nout R, Creutzberg C, Smit V, et al. Limited impact of intratumour heterogeneity on molecular risk assignment in endometrial cancer. *Oncotarget.* 2017;8(15): 25542-25551. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28424422/>
361. Moroney M, Davies K, Wilberger A, Sheeder J, Post M, Berning A, et al. Molecular markers in recurrent stage I, grade 1 endometrioid endometrial cancers. *Gynecol Oncol.* 2019;153(3): 517-520. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30910249/>
362. Costigan D, Dong F, Nucci M, Howitt B. Clinicopathologic and Immunohistochemical Correlates of CTNNB1 Mutated Endometrioid Endometrial Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2020;39(2): 119-127. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30702464/>
363. van den Heerik A, Horeweg N, Nout R, Lutgens L, van der Steen-Banasik E, Westerveld G, et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(12): 2002-2007. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046573/>
364. De Leo A, de Biase D, Lenzi J, Barbero G, Turchetti D, Grillini M, et al. *Cancers (Basel).* 2021;13(5): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33668727/>
365. Kommooss F, Karnezis A, Kommooss F, Talhouk A, Taran F, Staebler A, et al. L1CAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *Br J Cancer.* 2018;119(4): 480-486. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30050154/>
366. Stelloo E, Nout R, Naves L, Ter Haar N, Creutzberg C, Smit V, et al. High concordance of molecular tumor alterations between pre-operative curettage and hysterectomy specimens in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2): 197-204. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24556061/>
367. Fumet J, Limagne E, Thibaudin M, Trunzter C, Bertaut A, Rederstorff E, et al. Precision medicine phase II study evaluating the efficacy of a double immunotherapy by durvalumab and tremelimumab combined with olaparib in patients with solid cancers and carriers of

- homologous recombination repair genes mutation in response or stable after olaparib treatment. *BMC Cancer.* 2020;20(1): 748. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32778095/>
368. Sloan E, Ring K, Willis B, Modesitt S, Mills A. PD-L1 Expression in Mismatch Repair-deficient Endometrial Carcinomas, Including Lynch Syndrome-associated and MLH1 Promoter Hypermethylated Tumors. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(3): 326-333. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27984238/>
369. Kir G, Olgun Z, Soylemez T, Aydin A, Demircan B, Kaya I, et al. PD-L1 Expression in Mismatch Repair-deficient Endometrial Carcinoma and Tumor-associated Immune Cells: Differences Between MLH1 Methylated and Nonmethylated Subgroups. *Int J Gynecol Pathol.* 2020; Publish Ahead of Print: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33332859/>
370. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). 2015; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26089092>
371. Skala SL, Hagemann IS. Optimal sampling of grossly normal omentum in staging of gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Pathol.* 2015;34: 281-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25760907>
372. Gilks CB, Movahedi-Lankarani S, Baker PM, Otis CN. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Tumors of the Ovary or Fallopian Tube. 2016
373. McCluggage W, Judge M, Clarke B, Davidson B, Gilks C, Hollema H, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol.* 2015;28(8): 1101-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26089092/>
374. Ulker V, Tunca A, Numanoglu C, Akbayir O, Akyol A, Erim A, et al. Should omentectomy be a part of surgical staging in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus?. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77(1): 58-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24356379/>
375. Sakai K, Yamagami W, Susumu N, Nomura H, Kataoka F, Banno K, et al. Pathological factors associated with omental metastases in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015;36: 397-401. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26390690>
376. Horn L, Beckmann M, Follmann M, Koch M, Mallmann P, Marnitz S, et al. [S3 guidelines on diagnostics and treatment of cervical cancer: Demands on pathology]. *Pathologe.* 2015;36(6): 585-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26483249/>
377. Multinu F, Casarin J, Cappuccio S, Keeney G, Glaser G, Cliby W, et al. Ultrastaging of negative pelvic lymph nodes to decrease the true prevalence of isolated paraaortic dissemination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2019;154(1): 60-64. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31126637/>
378. Ignatov A, Lebius C, Ignatov T, Ivros S, Kneuppel R, Papathemelis T, et al. Lymph node micrometastases and outcome of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2019;154(3): 475-479. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345606/>
379. Plante M, Stanleigh J, Renaud M, Sebastianelli A, Grondin K, Grégoire J. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: Does adjuvant treatment matter?. *Gynecol Oncol.* 2017;146(2): 240-246. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577885/>
380. García Pineda V, Hernández Gutiérrez A, Gracia Segovia M, Siegrist Ridruejo J, Diestro Tejeda M, Zapardiel I. Low-Volume Nodal Metastasis in Endometrial Cancer: Risk Factors and Prognostic Significance. *J Clin Med.* 2020;9(6): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32630498/>

381. Rossi E, Kowalski L, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna R, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2017;18(3): 384-392. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28159465/>
382. Bogani G, Murgia F, Ditto A, Raspagliesi F. Sentinel node mapping vs lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2019;153(3): 676-683. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30952370/>
383. Gómez-Hidalgo N, Ramirez P, Ngo B, Pérez-Hoyos S, Coreas N, Sanchez-Iglesias J, et al. Oncologic impact of micrometastases or isolated tumor cells in sentinel lymph nodes of patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Clin Transl Oncol.* 2020;22(8): 1272-1279. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31863354/>
384. Zanfagnin V, Huang Y, Mc Gree M, Weaver A, Casarin J, Multinu F, et al. Predictors of extensive lymphatic dissemination and recurrences in node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2019;154(3): 480-486. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324453/>
385. McCluggage WG, Colgan T, Duggan M, Hacker NF, Mulvany N, Otis C, et al. Data set for reporting of endometrial carcinomas: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) between United Kingdom, United States, Canada, and Australasia. *Int J Gynecol Pathol.* 2012;32: 45-65. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23202790>
386. Euscher E, Malpica A. Gynaecological malignancies and sentinel lymph node mapping: an update. *Histopathology.* 2020;76(1): 139-150. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31846525/>
387. Abu-Rustum N. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(2): 288-97. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24586087/>
388. Euscher E, Sui D, Soliman P, Westin S, Ramalingam P, Bassett R, et al. Ultrastaging of Sentinel Lymph Nodes in Endometrial Carcinoma According to Use of 2 Different Methods. *Int J Gynecol Pathol.* 2018;37(3): 242-251. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28700425/>
389. Burg L, Hengeveld E, In 't Hout J, Bulten J, Bult P, Zusterzeel P. Ultrastaging methods of sentinel lymph nodes in endometrial cancer - a systematic review. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(5): 744-753. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33187974/>
390. Holloway R, Abu-Rustum N, Backes F, Boggess J, Gotlieb W, Jeffrey Lowery W, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol.* 2017;146(2): 405-415. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28566221/>
391. Tu H, Gu H, Huang H, Liu K, Yun J, Chen J, et al. Sectioning protocol determines accuracy of intraoperative pathological examination of sentinel lymph node in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2020;158(2): 489-497. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32507651/>
392. Abu-Rustum N, Yashar C, Bradley K, Campos S, Chino J, Chon H, et al. NCCN Guidelines® Insights: Uterine Neoplasms, Version 3 2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(8): 888-895. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34416706/>
393. Pacaut C, Bourmaud A, Rivoirard R, Moriceau G, Guy J, Collard O, et al. Uterine and ovary carcinosarcomas: outcome, prognosis factors, and adjuvant therapy. *Am J Clin Oncol.* 2015;38(3): 272-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23751320/>
394. Oz M, Korkmaz V, Meydanli M, Sari M, Cuylan Z, Gungor T. Is Tumor Size Really Important for Prediction of Lymphatic Dissemination in Grade 1 Endometrial Carcinoma With Superficial

- Myometrial Invasion?. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(7): 1393-1398. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28604451/>
395. Tejerizo-Garcia A, Jimenez-Lopez JS, Munoz-Gonzalez JL, Bartolome-Sotillos S, Marqueta-Marques L, Lopez-Gonzalez G, et al. Overall survival and disease-free survival in endometrial cancer: prognostic factors in 276 patients. *Onco Targets Ther.* 2013;9: 1305-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092993>
396. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet.* 2016;387(10023): 1094-1108. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26354523/>
397. Kihara A, Yoshida H, Watanabe R, Takahashi K, Kato T, Ino Y, et al. Clinicopathologic Association and Prognostic Value of Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) Pattern in Endometrial Endometrioid Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(7): 896-905. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28418994/>
398. Joehlin-Price A, McHugh K, Stephens J, Li Z, Backes F, Cohn D, et al. The Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) Pattern of Invasion: A Single Institution Report of 464 Consecutive FIGO Grade 1 Endometrial Endometrioid Adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(1): 49-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27740968/>
399. Rau T, Bettschen E, Büchi C, Christe L, Rohner A, Müller M, et al. Prognostic impact of tumor budding in endometrial carcinoma within distinct molecular subgroups. *Mod Pathol.* 2021;34(1): 222-232. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32728223/>
400. Steiner E, Einenkel J, Schmidt D, Horn LC. Prädiktive und prognostische Marker beim Endometriumkarzinom. *Der Onkologe.* 2012; URL: https://www.researchgate.net/publication/257455370_Prädiktive_und_prognostische_Marker_beim_Endometriumkarzinom
401. Zhang Y, Zhao D, Gong C, Zhang F, He J, Zhang W, et al. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2015;13: 208. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26108802/>
402. Creutzberg CL, van Stiphout RG, Nout RA, Lutgens LC, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, et al. Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer: a pooled analysis of PORTEC-1 and PORTEC-2 trials. *Int J Radiat Biol Phys.* 2015;91: 530-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25680597>
403. Miller M, Salinas E, Newtonson A, Sharma D, Keeney M, Warrier A, et al. An integrated prediction model of recurrence in endometrial endometrioid cancers. *Cancer Manag Res.* 2019;11: 5301-5315. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31239780/>
404. Salinas E, Miller M, Newtonson A, Sharma D, McDonald M, Keeney M, et al. A Prediction Model for Preoperative Risk Assessment in Endometrial Cancer Utilizing Clinical and Molecular Variables. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30857319/>
405. Travagliano A, Raffone A, Saccone G, D'Alessandro P, Arduino B, de Placido G, et al. Significant risk of occult cancer in complex non-atypical endometrial hyperplasia. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(5): 1147-1154. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31531779/>
406. Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol.* 2012;120: 1160-75. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090535>
407. Chan JK, Wu H, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Kapp DS. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;106: 282-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17662377>

408. Antonsen SL, Ulrich L, Hogdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecol Oncol.* 2011;125: 124-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22198048>
409. S3-Leitlinie Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen, Langversion 12. 2015; URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-070.html>
410. Wang Y, Kang N, Li L, Wang Z, Zhou R, Shen D, et al. [Significance of molecular classification in fertility-sparing treatment of endometrial carcinoma and atypical endometrial hyperplasia]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2022;57(9): 692-700. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36177581/>
411. Zhang X, Chen D, Zhao X, Wang C, He Y, Chen Y, et al. Application of molecular classification to guiding fertility-sparing therapy for patients with endometrial cancer or endometrial intraepithelial neoplasia. *Pathol Res Pract.* 2023;241: 154278. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36580798/>
412. Polcher M, Hauptmann S, Fotopoulou C, Schmalfeldt B, Meinhold-Heerlein I, Mustea A, et al. Opportunistic salpingectomies for the prevention of a high-grade serous carcinoma: a statement by the Kommission Ovar of the AGO. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292: 231-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25914073>
413. Sun C, Chen G, Yang Z, Jiang J, Yang X, Li N, et al. Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013;100: 782-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23830105>
414. Gu Y, Zhou X, Zhang SL. Meta-analysis of an association of codon 72 polymorphisms of the p53 gene with increased endometrial cancer risk. *Genet Mol Res.* 2011;10: 3609-19
415. Matsuo K, Ciesielski K, Mandelbaum R, Lee M, Jooya N, Roman L, et al. Lymph node evaluation for endometrial hyperplasia: a nationwide analysis of minimally invasive hysterectomy in the ambulatory setting. *Surg Endosc.* 2023;37(8): 6163-6171. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37157034/>
416. Capozzi V, Sozzi G, Butera D, Chiantera V, Ghi T, Berretta R. Nodal Assessment in Endometrial Atypical Hyperplasia. *Gynecol Obstet Invest.* 2022;87(3-4): 226-231. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35793641/>
417. Sullivan M, Philp L, Kanbergs A, Safdar N, Oliva E, Bregar A, et al. Lymph node assessment at the time of hysterectomy has limited clinical utility for patients with pre-cancerous endometrial lesions. *Gynecol Oncol.* 2021;162(3): 613-618. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34247769/>
418. Touhami O, Grégoire J, Renaud M, Sebastianelli A, Grondin K, Plante M. The utility of sentinel lymph node mapping in the management of endometrial atypical hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 2018;148(3): 485-490. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29290489/>
419. Taşkın S, Kan Ö, Dai Ö, Taşkın E, Koyuncu K, Alkılıç A, et al. Lymph node dissection in atypical endometrial hyperplasia. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2017;18(3): 127-132. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28890426/>
420. Mueller J, Rios-Doria E, Park K, Broach V, Alektiar K, Jewell E, et al. Sentinel lymph node mapping in patients with endometrial hyperplasia: A practice to preserve or abandon?. *Gynecol Oncol.* 2023;168: 1-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36334496/>
421. Matanes E, Amajoud Z, Kogan L, Mitric C, Ismail S, Raban O, et al. Is sentinel lymph node assessment useful in patients with a preoperative diagnosis of endometrial intraepithelial neoplasia?. *Gynecol Oncol.* 2023;168: 107-113. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36423445/>

422. Mandelbaum R, Ciccone M, Nusbaum D, Khoshchehreh M, Purswani H, Morocco E, et al. Progestin therapy for obese women with complex atypical hyperplasia: levonorgestrel-releasing intrauterine device vs systemic therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1): 103.e1-103.e13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978437/>
423. Luo L, Luo B, Zheng Y, Zhang H, Li J, Sidell N. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for atypical endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6: CD009458. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23737032>
424. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2012;125: 477-82. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22245711>
425. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207: 266.e1-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23021687>
426. Baker J, Obermair A, Gebski V, Janda M. Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2012;125: 263-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22196499>
427. Koskas M, Uzan J, Luton D, Rouzier R, Darai E. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2014;101: 785-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24388202>
428. Mittermeier T, Farrant C, Wise M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;9(9): CD012658. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32909630/>
429. Clement N, Oliver T, Shiwani H, Sanner J, Mulvaney C, Atiomo W. Metformin for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10: CD012214. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077194/>
430. Tehranian A, Ghahghaei-Nezamabadi A, Arab M, Khalagi K, Aghajani R, Sadeghi S. The impact of adjunctive metformin to progesterone for the treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in a randomized fashion, a placebo-controlled, double blind clinical trial. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(6): 101863. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32652300/>
431. Matsuo K, Mandelbaum R, Ciccone M, Khoshchehreh M, Pursuwani H, Morocco E, et al. Route-specific association of progestin therapy and concurrent metformin use in obese women with complex atypical hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(9): 1331-1339. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32376736/>
432. Yang B, Gulinazzi Y, Du Y, Ning C, Cheng Y, Shan W, et al. Metformin plus megestrol acetate compared with megestrol acetate alone as fertility-sparing treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial cancer: a randomised controlled trial. *BJOG.* 2020;127(7): 848-857. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31961463/>
433. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005;106: 693-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199623>

434. Williams MG, Bandera EV, Demissie K, Rodriguez-Rodriguez L. Synchronous primary ovarian and endometrial cancers: a population-based assessment of survival. *Obstet Gynecol.* 2009;113: 783-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19305320>
435. Oranratanaphan S, Manchana T, Sirisabya N. Clinicopathologic variables and survival comparison of patients with synchronous endometrial and ovarian cancers versus primary endometrial cancer with ovarian metastasis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2008;9: 403-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990010>
436. Akbayir O, Kuru O, Goksedef P, Numanoğlu C, Corbacioglu A, Cetin A. Coexisting ovarian malignancy in patients with clinical stage I endometrial carcinoma. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286: 1241-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22688443>
437. Duska LR, Garrett A, Rueda BR, Haas J, Chang Y, Fuller AF. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol.* 2001;83: 388-93. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11606102>
438. Dogan A, Schultheis B, Reznicek GA, Hilal Z, Cetin C, Hausler G, et al. Synchronous Endometrial and Ovarian Cancer in Young Women: Case Report and Review of the Literature. *Anticancer Res.* 2017;37: 969-978. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28314254>
439. Anglesio MS, Wang YK, Maassen M, Horlings HM, Bashashati A, Senz J, et al. Synchronous Endometrial and Ovarian Carcinomas: Evidence of Clonality. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108: djv428. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26832771>
440. Goyal A, Masand RP, Roma AA. Value of PAX-8 and SF-1 Immunohistochemistry in the Distinction Between Female Adnexal Tumor of Probable Wolffian Origin and its Mimics. *Int J Gynecol Pathol.* 2015;35: 167-75. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26352548>
441. Batte BA, Bruegl AS, Daniels MS, Ring KL, Dempsey KM, Djordjevic B, et al. Consequences of universal MSI/IHC in screening ENDOMETRIAL cancer patients for Lynch syndrome. *Gynecol Oncol.* 2014;134: 319-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24933100>
442. Ruiz M, Huang Y, Hou J, Tergas A, Burke W, Ananth C, et al. All-cause mortality in young women with endometrial cancer receiving progesterone therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(6): 669.e1-669.e13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844824/>
443. Gonthier C, Trefoux-Bourdet A, Koskas M. Impact of Conservative Managements in Young Women With Grade 2 or 3 Endometrial Adenocarcinoma Confined to the Endometrium. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(3): 493-499. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28187090/>
444. Greenwald Z, Huang L, Wissing M, Franco E, Gotlieb W. Does hormonal therapy for fertility preservation affect the survival of young women with early-stage endometrial cancer?. *Cancer.* 2017;123(9): 1545-1554. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28026855/>
445. Guillou S, Popescu N, Phelippeau J, Koskas M. A systematic review and meta-analysis of prognostic factors for remission in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;146(3): 277-288. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31197826/>
446. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Insabato L, Mollo A, De Placido G, et al. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(5): 1233-1242. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30810881/>
447. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1999;17: 1736-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561210>

448. Lenz SS, Brady MF, Major FJ, Reid GC, Soper JT. High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1996;14: 357-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636744>
449. Liu T, Tu H, Li Y, Liu Z, Liu G, Gu H. Impact of Radical Hysterectomy Versus Simple Hysterectomy on Survival of Patients with Stage 2 Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(9): 2933-2942. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31147990/>
450. Cohn DE, Woeste EM, Cacchio S, Zanagnolo VL, Havrilesky LJ, Mariani A, et al. Clinical and pathologic correlates in surgical stage II endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2007;109: 1062-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470583>
451. Tamussino KF, Reich O, Gucer F, Moser F, Zivkovic F, Lang PF, et al. Parametrial spread in patients with endometrial carcinoma undergoing radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;10: 313-317. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240692>
452. Body N, Grégoire J, Renaud M, Sebastianelli A, Grondin K, Plante M. Tips and tricks to improve sentinel lymph node mapping with Indocyanin green in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2018;150(2): 267-273. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29909967/>
453. Lambrou NC, Gomez-Marin O, Mirhashemi R, Beach H, Salom E, Almeida-Parra Z, et al. Optimal surgical cytoreduction in patients with Stage III and Stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol.* 2004;93: 653-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15196860>
454. Shih KK, Yun E, Gardner GJ, Barakat RR, Chi DS, Leitao MM. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2011;122: 608-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664663>
455. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet.* 2010;375: 1165-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20188410>
456. Odagiri T, Watari H, Kato T, Mitamura T, Hosaka M, Sudo S, et al. Distribution of lymph node metastasis sites in endometrial cancer undergoing systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy: a proposal of optimal lymphadenectomy for future clinical trials. *Ann Surg Oncol.* 2014;21: 2755-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24705578>
457. Alay I, Turan T, Ureyen I, Karalok A, Tasci T, Ozfutlu A, et al. Lymphadenectomy should be performed up to the renal vein in patients with intermediate-high risk endometrial cancer. *Pathol Oncol Res.* 2015;21: 803-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564000>
458. Guo W, Cai J, Li M, Wang H, Shen Y. Survival benefits of pelvic lymphadenectomy versus pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients with endometrial cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(1): e9520. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29505525/>
459. Cosgrove C, Cohn D, Rhoades J, Felix A. The prognostic significance of aortic lymph node metastasis in endometrial cancer: Potential implications for selective aortic lymph node assessment. *Gynecol Oncol.* 2019;153(3): 505-510. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30935714/>
460. Sueoka K, Umayahara K, Abe A, Usami T, Yamamoto A, Nomura H, et al. Prognosis for endometrial cancer patients treated with systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy followed by platinum-based chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;25: 81-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25347094>
461. Sirisabya N, Manchana T, Worasethsin P, Khemapech N, Lertkhachonsuk R, Sittisomwong T, et al. Is complete surgical staging necessary in clinically early-stage endometrial carcinoma?. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19: 1057-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19820368>

462. Garg G, Morris RT, Solomon L, Toy EP, Kruger M, Clary K, et al. Evaluating the significance of location of lymph node metastasis and extranodal disease in women with stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;123: 208-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21821278>
463. Kapp DS, Kiet TK, Chan JK. Prognostic discrimination of subgrouping node-positive endometrioid uterine cancer: location vs nodal extent. *Br J Cancer.* 2011;105: 1137-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21915131>
464. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 1987;60: 2035-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3652025>
465. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100: 1707-16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19033573>
466. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol.* 2008;109: 11-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304622>
467. Kim HS, Suh DH, Kim MK, Chung HH, Park NH, Song YS. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42: 405-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22396619>
468. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors?. *J Clin Oncol.* 2013;31: 2607-18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733771>
469. Petousis S, Christidis P, Margioulia-Siarkou C, Papanikolaou A, Dinas K, Mavromatidis G, et al. Combined pelvic and para-aortic is superior to only pelvic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;302(1): 249-263. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32468162/>
470. Cantrell LA, Blank SV, Duska LR. Uterine carcinosarcoma: A review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2015;137: 581-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25805398>
471. Versluis M, Pielsticker C, van der Aa M, de Bruyn M, Hollema H, Nijman H. Lymphadenectomy and Adjuvant Therapy Improve Survival with Uterine Carcinosarcoma: A Large Retrospective Cohort Study. *Oncology.* 2018;95(2): 100-108. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29791913/>
472. Torne A, Pahisa J, Vidal-Sicart S, Martinez-Roman S, Paredes P, Puerto B, et al. Transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR): a new method for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;128: 88-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23085461>
473. Lopez-De la Manzanara Cano C, Cordero Garcia JM, Martin-Francisco C, Pascual-Ramirez J, Parra CP, Cespedes Casas C. Sentinel lymph node detection using 99mTc combined with methylene blue cervical injection for endometrial cancer surgical management: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24: 1048-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24927249>
474. Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol.* 2011;12: 469-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21489874>

475. Ballester M, Naoura I, Chereau E, Seror J, Bats AS, Bricou A, et al. Sentinel node biopsy upstages patients with presumed low- and intermediate-risk endometrial cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2012;20: 407-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23054119>
476. Koskas M, Chereau E, Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, Heitz D, et al. Accuracy of a nomogram for prediction of lymph-node metastasis detected with conventional histopathology and ultrastaging in endometrial cancer. *Br J Cancer.* 2013;108: 1267-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23481184>
477. Darai E, Dubernard G, Bats AS, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol.* 2014;136: 54-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25450151>
478. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol.* 2015;138: 478-85. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26047592>
479. Mueller J, Pedra Nobre S, Braxton K, Alektiar K, Leitao M, Aghajanian C, et al. Incidence of pelvic lymph node metastasis using modern FIGO staging and sentinel lymph node mapping with ultrastaging in surgically staged patients with endometrioid and serous endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2020;157(3): 619-623. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32247604/>
480. Imboden S, Mereu L, Siegenthaler F, Pellegrini A, Papadia A, Tateo S, et al. Oncological safety and perioperative morbidity in low-risk endometrial cancer with sentinel lymph-node dissection. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(9): 1638-1643. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31229377/>
481. Zheng Y, Yang X, Liang Y, Zhang T, Chen J, Li Y, et al. Effects of lymphadenectomy among women with stage IA endometrial cancer: a SEER database analysis. *Future Oncol.* 2019;15(19): 2251-2266. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31094582/>
482. Nahshon C, Kadan Y, Lavie O, Ostrovsky L, Segev Y. Sentinel lymph node sampling versus full lymphadenectomy in endometrial cancer: a SEER database analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2023;33(10): 1557-1563. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37487660/>
483. Matsuo K, Klar M, Khetan V, Violette C, Youssefzadeh A, Yessaian A, et al. Association between sentinel lymph node biopsy and micrometastasis in endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;275: 91-96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35763967/>
484. Bogani G, Casarin J, Leone Roberti Maggiore U, Ditto A, Pinelli C, Dell'acqua A, et al. Survival outcomes in endometrial cancer patients having lymphadenectomy, sentinel node mapping followed by lymphadectomy and sentinel node mapping alone: Long-term results of a propensity-matched analysis. *Gynecol Oncol.* 2020;158(1): 77-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389376/>
485. Ouldamer L, Bendifallah S, Body G, Canlorbe G, Touboul C, Graesslin O, et al. Call for Surgical Nodal Staging in Women with ESMO/ESGO/ESTRO High-Intermediate Risk Endometrial Cancer: A Multicentre Cohort Analysis from the FRANCOGYN Study Group. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(6): 1660-1666. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28058558/>
486. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;26: 2-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26634381>
487. Bogani G, Dowdy S, Cliby W, Ghezzi F, Rossetti D, Mariani A. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: current evidence. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(2): 301-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24472047/>

488. Papadia A, Gasparri M, Buda A, Mueller M. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: comparison of fluorescence dye with traditional radiocolloid and blue. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(10): 2039-2048. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28828528/>
489. Sinno A, Peijnenburg E, Fader A, Temkin S, Stone R, Levinson K, et al. Reducing overtreatment: A comparison of lymph node assessment strategies for endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2016;143(2): 281-286. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27568279/>
490. Cusimano M, Vicus D, Pulman K, Maganti M, Bernardini M, Bouchard-Fortier G, et al. Assessment of Sentinel Lymph Node Biopsy vs Lymphadenectomy for Intermediate- and High-Grade Endometrial Cancer Staging. *JAMA Surg.* 2021;156(2): 157-164. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33175109/>
491. Kogan L, Matanes E, Wissing M, Mitric C, How J, Amajoud Z, et al. The added value of sentinel node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2020;158(1): 84-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32349874/>
492. Schlappe B, Weaver A, McGree M, Dacie J, Zahl Eriksson A, Dowdy S, et al. Multicenter study comparing oncologic outcomes after lymph node assessment via a sentinel lymph node algorithm versus comprehensive pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with serous and clear cell endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2020;156(1): 62-69. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31776037/>
493. Gu Y, Cheng H, Zong L, Kong Y, Xiang Y. Operative and Oncological Outcomes Comparing Sentinel Node Mapping and Systematic Lymphadenectomy in Endometrial Cancer Staging: Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis. *Front Oncol.* 2020;10: 580128. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33520696/>
494. Marchocki Z, Cusimano M, Clarfield L, Kim S, Fazelzad R, Espin-Garcia O, et al. Sentinel lymph node biopsy in high-grade endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of performance characteristics. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(4): 367.e1-367.e39. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34058168/>
495. Nagar H, Wietek N, Goodall R, Hughes W, Schmidt-Hansen M, Morrison J. Sentinel node biopsy for diagnosis of lymph node involvement in endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;6(6): CD013021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34106467/>
496. Ditto A, Casarin J, Pinelli C, Perrone A, Scollo P, Martinelli F, et al. Corrigendum to "Hysteroscopic versus cervical injection for sentinel node detection in endometrial cancer: A multicenter prospective randomised controlled trial from the Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer (MITO) study group" [European Journal of Cancer Volume 140, November 2020, Pages 1-10]. *Eur J Cancer.* 2021;144: 399. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33342624/>
497. Persson J, Salehi S, Bollino M, Lönnérforss C, Falconer H, Geppert B. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J Cancer.* 2019;116: 77-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31181536/>
498. Holloway C, Alexander C, Walter C, Aquino-Parsons C, Truong P. Stage IIIC Endometrial Cancer: Relapse and Survival Outcomes in Women Treated With Pelvic or Extended Field Para-Aortic Nodal Radiation Therapy. *Am J Clin Oncol.* 2017;40(5): 458-463. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25844822/>
499. Onal C, Yuce Sari S, Akkus Yildirim B, Gultekin M, Guler O, Yildiz F. Is there any benefit of paraaortic field irradiation in pelvic lymph node positive endometrial cancer patients? A propensity match analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(7): 1012-1019. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31793400/>

500. Yerramilli D, Chen Y, Venkatachalam V, Alban G, Buscariollo D, Cheng T, et al. Adjuvant Radiation Field Extent and Sites of Failure in Node Positive Endometrioid Endometrial Cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2021;11(5): 394-403. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34015544/>
501. Yoon M, Park W, Huh S, Kim H, Kim Y, Kim Y, et al. A multicenter analysis of adjuvant therapy after surgery for stage IIIC endometrial adenocarcinoma: A Korean Radiation Oncology Group study (KROG 13-17). *Gynecol Oncol.* 2015;138(3): 519-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26115977/>
502. Asher R, Obermair A, Janda M, Gebski V. Disease-Free and Survival Outcomes for Total Laparoscopic Hysterectomy Compared With Total Abdominal Hysterectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: A Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(3): 529-538. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29369119/>
503. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9: CD006655. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972096>
504. Galaal K, Donkers H, Bryant A, Lopes A. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10: CD006655. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30379327/>
505. Scaletta G, Dinoi G, Capozzi V, Cianci S, Pelligra S, Ergasti R, et al. Comparison of minimally invasive surgery with laparatomic approach in the treatment of high risk endometrial cancer: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(5): 782-788. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31818527/>
506. Kim N, Lee A, Yang E, So K, Lee S, Kim T, et al. Minimally invasive surgery versus open surgery in high-risk histologic endometrial cancer patients: A meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2022;166(2): 236-244. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35725657/>
507. Walker JL, Piedmonte MR, Spiratos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol.* 2009;27: 5331-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805679>
508. Walker JL, Piedmonte MR, Spiratos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol.* 2012;30: 695-700. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291074>
509. Bartels H, Rogers A, Janda M, Obermair A, Brennan D. Quality of life following minimally invasive hysterectomy compared to abdominal hysterectomy: A metanalysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252: 206-212. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32623252/>
510. Zullo F, Falbo A, Palomba S. Safety of laparoscopy vs laparotomy in the surgical staging of endometrial cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207: 94-100. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22340944>
511. Philp L, Tannenbaum S, Haber H, Saini A, Laurent J, James K, et al. Effect of surgical approach on risk of recurrence after vaginal brachytherapy in early-stage high-intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2021;160(2): 389-395. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33358198/>
512. Meng Y, Liu Y, Lin S, Cao C, Wu P, Gao P, et al. The effects of uterine manipulators in minimally invasive hysterectomy for endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(7): 1225-1232. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360066/>

513. Padilla-Iserte P, Lago V, Tauste C, Díaz-Feijoo B, Gil-Moreno A, Oliver R, et al. Impact of uterine manipulator on oncological outcome in endometrial cancer surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224: 65.e1-65.e11
514. Cusimano M, Simpson A, Dossa F, Liani V, Kaur Y, Acuna S, et al. Laparoscopic and robotic hysterectomy in endometrial cancer patients with obesity: a systematic review and meta-analysis of conversions and complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5): 410-428.e19. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082383/>
515. Wang L, Liu F. Meta-analysis of laparoscopy sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(3): 505-510. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30008031/>
516. Ind T, Laios A, Hacking M, Nobbenhuis M. A comparison of operative outcomes between standard and robotic laparoscopic surgery for endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Med Robot.* 2017;13(4): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28762635/>
517. Lindfors A, Heshar H, Adok C, Sundfeldt K, Dahm-Kähler P. Long-term survival in obese patients after robotic or open surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2020;158(3): 673-680. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32527569/>
518. Wright JD, Burke WM, Wilde ET, Lewin SN, Charles AS, Kim JH, et al. Comparative effectiveness of robotic versus laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30: 783-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291073>
519. Ran L, Jin J, Xu Y, Bu Y, Song F. Comparison of robotic surgery with laparoscopy and laparotomy for treatment of endometrial cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9: e108361. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25259856>
520. Chan JK, Gardner AB, Taylor K, Thompson CA, Blansit K, Yu X, et al. Robotic versus laparoscopic versus open surgery in morbidly obese endometrial cancer patients - a comparative analysis of total charges and complication rates. *Gynecol Oncol.* 2015;139: 300-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26363212>
521. Muaddi H, Hafid M, Choi W, Lillie E, de Mestral C, Nathens A, et al. Clinical Outcomes of Robotic Surgery Compared to Conventional Surgical Approaches (Laparoscopic or Open): A Systematic Overview of Reviews. *Ann Surg.* 2021;273(3): 467-473. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32398482/>
522. Tanner EJ, Leitao MM, Garg K, Chi DS, Sonoda Y, Gardner GJ, et al. The role of cytoreductive surgery for newly diagnosed advanced-stage uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2011;123: 548-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21945551>
523. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2010;118: 14-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20434198>
524. de Lange N, Ezendam N, Kwon J, Vandenput I, Mirchandani D, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced-stage endometrial cancer. *Curr Oncol.* 2019;26(2): e226-e232. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31043831/>
525. Zhang Y, Hao Z, Yang S. Survival benefit of surgical treatment for patients with stage IVB endometrial cancer: a propensity score-matched SEER database analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2023;43(1): 2204937. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37170930/>
526. Martin-Hirsch PPL, Bryant A, Keep Sarah L, Kitchener Henry C, Lilford R. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4238061/>

527. Matei D, Filiaci V, Randall M, Mutch D, Steinhoff M, DiSilvestro P, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(24): 2317-2326. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31189035/>
528. Nomura H, Aoki D, Michimae H, Mizuno M, Nakai H, Arai M, et al. Effect of Taxane Plus Platinum Regimens vs Doxorubicin Plus Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer at a High Risk of Progression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(6): 833-840. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30896757/>
529. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol.* 2020;38: 3841-3850. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078978/>
530. de Boer S, Powell M, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(3): 295-309. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449189/>
531. Mirza M, Chase D, Slomovitz B, dePont Christensen R, Novák Z, Black D, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(23): 2145-2158. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36972026/>
532. Eskander R, Sill M, Beffa L, Moore R, Hope J, Musa F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(23): 2159-2170. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36972022/>
533. Colombo N, Biagioli E, Harano K, Galli F, Hudson E, Antill Y, et al. Atezolizumab and chemotherapy for advanced or recurrent endometrial cancer (AtTEnd): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2024;25(9): 1135-1146. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39102832/>
534. Westin S, Moore K, Chon H, Lee J, Thomes Pepin J, Sundborg M, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(3): 283-299. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37864337/>
535. de Boer P, Adam JA, Buist MR, van de Vijver MJ, Rasch CR, Stoker J, et al. Role of MRI in detecting involvement of the uterine internal os in uterine cervical cancer: systematic review of diagnostic test accuracy. *Eur J Radiol.* 2013;82: e422-8
536. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spiro NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2005;24: 36-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330675>
537. Nomura H, Aoki D, Susumu N, Mizuno M, Nakai H, Arai M, et al. Analysis of the relapse patterns and risk factors of endometrial cancer following postoperative adjuvant chemotherapy in a phase III randomized clinical trial. *Gynecol Oncol.* 2019;155: 413-419. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31601493/>
538. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104: 1625-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22962693>
539. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, Warlam-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J*

- Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81: e631-8. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21640520>
540. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet. 2010;375: 816-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206777>
541. AlHilli M, Amarnath S, Elson P, Rybicki L, Dowdy S. Impact of vaginal brachytherapy on survival in stage I endometrioid endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(6): 789-796. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32184268/>
542. Rydzewski N, Strohl A, Donnelly E, Kanis M, Lurain J, Nieves-Neira W, et al. Receipt of vaginal brachytherapy is associated with improved survival in women with stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterus: A National Cancer Data Base study. Cancer. 2016;122(23): 3724-3731. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27509082/>
543. Bertelsen K, Ortoft G, Hansen ES. Survival of Danish patients with endometrial cancer in the intermediate-risk group not given postoperative radiotherapy: the Danish Endometrial Cancer Study (DEMCA). Int J Gynecol Cancer. 2011;21: 1191-9. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885985>
544. Ortoft G, Hansen ES, Bertelsen K. Omitting adjuvant radiotherapy in endometrial cancer increases the rate of locoregional recurrences but has no effect on long-term survival: the Danish Endometrial Cancer Study. Int J Gynecol Cancer. 2013;23: 1429-37. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24257557>
545. Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. Br J Cancer. 2006;95: 266-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16868539>
546. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. Eur J Cancer. 2010;46: 2422-31. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619634>
547. de Boer S, Powell M, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(9): 1273-1285. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345626/>
548. Xiang M, English D, Kidd E. Defining the survival benefit of adjuvant pelvic radiotherapy and chemotherapy versus chemotherapy alone in stages III-IVA endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 2019;154(3): 487-494. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31257010/>
549. Goodman C, Hatoum S, Seagle B, Donnelly E, Barber E, Shahabi S, et al. Association of chemotherapy and radiotherapy sequence with overall survival in locoregionally advanced endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2019;153(1): 41-48. URL:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30660345/>
550. Kurnit K, Nobre S, Fellman B, Iglesias D, Lindemann K, Jhingran A, et al. Adjuvant therapy in women with early stage uterine serous carcinoma: A multi-institutional study. Gynecol Oncol. 2022;167(3): 452-457. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36243601/>
551. Ao M, Ding T, Tang D, Xi M. Efficacy and Toxicity of Adjuvant Therapies for High-Risk Endometrial Cancer in Stage I-III: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Med Sci Monit. 2020;26: e925595. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32950998/>

552. Mitra D, Klopp AH, Viswanathan AN. Pros and cons of vaginal brachytherapy after external beam radiation therapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;140: 167-75. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26432041>
553. Galaal K, van der Heijden E, Godfrey K, Naik R, Kucukmetin A, Bryant A, et al. Adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy after surgery for uterine carcinosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2: Cd006812. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450572>
554. Wagner P, Kommooss F, Kommooss S, Hartkopf A, Pasternak I, Oberlechner E, et al. Unexpected malignant uterine pathology: Incidence, characteristics and outcome in a large single-center series of hysterectomies for presumed benign uterine disease. *Gynecol Oncol.* 2019;153(1): 49-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30635214/>
555. Wright J, Tergas A, Cui R, Burke W, Hou J, Ananth C, et al. Use of Electric Power Morcellation and Prevalence of Underlying Cancer in Women Who Undergo Myomectomy. *JAMA Oncol.* 2015;1(1): 69-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26182307/>
556. Xu X, Lin H, Wright J, Gross C, Boscoe F, Hutchison L, et al. Association Between Power Morcellation and Mortality in Women With Unexpected Uterine Cancer Undergoing Hysterectomy or Myomectomy. *J Clin Oncol.* 2019;37(35): 3412-3424. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518176/>
557. Von Bargen E, Grimes C, Mishra K, Wang R, Haviland M, Hacker M, et al. Prevalence of occult pre-malignant or malignant pathology at the time of uterine morcellation for benign disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;137(2): 123-128. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28170091/>
558. Cabrera S, Gómez-Hidalgo N, García-Pineda V, Bebia V, Fernández-González S, Alonso P, et al. Accuracy and Survival Outcomes after National Implementation of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Stage Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2023;30(12): 7653-7662. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37633852/>
559. Matsuo K, Chen L, Neuman M, Klar M, Carlson J, Roman L, et al. Lymph Node Isolated Tumor Cells in Patients With Endometrial Cancer. *JAMA Netw Open.* 2024;7(3): e240988. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38497964/>
560. van der Steen-Banasik E, Christiaens M, Shash E, Coens C, Casado A, Herrera FG, et al. Systemic review: Radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma. *Eur J Cancer.* 2016;65: 172-81. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27501506>
561. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 11 – April 2017, AWMF-Registernummer: 032/054OL. 2017; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>
562. European Medicines Agency (EMA). Public summary of positive opinion for orphan designation of sodium butyrate (rectal use) for the prevention of radiation proctitis. 2005; URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/05/284-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-sodium-butyrate-rectal-use-prevention_en.pdf
563. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol.* 2008;27: 127-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19018081>
564. Bristow RE, Purinton SC, Santillan A, Diaz-Montes TP, Gardner GJ, Giuntoli RL. Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. *Gynecologic Oncology.* 2006;103: 709-713. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797686>

565. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR. An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2000;20: 1977-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10928137>
566. Reddoch JM, Burke TW, Morris M, Tornos C, Levenback C, Gershenson DM. Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme. *Gynecol Oncol.* 1995;59: 221-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7590477>
567. Salani R, Nagel CI, Drennen E, Bristow RE. Recurrence patterns and surveillance for patients with early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;123: 205-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21820709>
568. Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, Gambino A, Odicino F, Pecorelli S. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2007;107: S241-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17826824>
569. Smith CJ, Heeren M, Nicklin JL, Perrin LC, Land R, Crandon AJ, et al. Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;107: 124-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17655917>
570. Zola P, Ciccone G, Piovano E, Fuso L, Di Cuonzo D, Castiglione A, et al. Effectiveness of Intensive Versus Minimalist Follow-Up Regimen on Survival in Patients With Endometrial Cancer (TOTEM Study): A Randomized, Pragmatic, Parallel Group, Multicenter Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(33): 3817-3827. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35858170/>
571. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2006;101: 520-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16556457>
572. Carrara L, Gadducci A, Landoni F, Maggino T, Scambia G, Galletto L, et al. Could different follow-up modalities play a role in the diagnosis of asymptomatic endometrial cancer relapses?: an Italian multicentric retrospective analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22: 1013-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22706226>
573. Yalamanchi P, Shabason JE, Zhang X, Ko EM, Lin LL. Use of Aggressive Surveillance for Locoregional Endometrial Cancer After Local Therapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28: 1264-1270. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30036223/>
574. Testa AC, Fruscella E, Ludovisi M, De Vincenzo R, Malaggese M, Corrado G, et al. The role of sonographic examination in the follow-up of gynecological neoplasms. *Gynecol Oncol.* 2005;99: 696-703. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140365>
575. Beaver K, Williamson S, Sutton C, Hollingworth W, Gardner A, Allton B, et al. Comparing hospital and telephone follow-up for patients treated for stage-I endometrial cancer (ENDCAT trial): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *BJOG.* 2017;124(1): 150-160. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062690/>
576. Jeppesen M, Jensen P, Hansen D, Christensen R, Mogensen O. Patient-initiated follow up affects fear of recurrence and healthcare use: a randomised trial in early-stage endometrial cancer. *BJOG.* 2018;125(13): 1705-1714. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29978593/>
577. Morrison V, Spencer L, Totton N, Pye K, Yeo S, Butterworth C, et al. Trial of Optimal Personalised Care After Treatment-Gynaecological Cancer (TOPCAT-G): A Randomized Feasibility Trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(2): 401-411. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29324539/>
578. Høeg BL, Bidstrup PE, Karlsen RV, Friberg AS, Albieri V, Dalton SO, et al. Follow-up strategies following completion of primary cancer treatment in adult cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31750936/>

579. Nicolaije K, Ezendam N, Vos M, Pijnenborg J, Boll D, Boss E, et al. Impact of an Automatically Generated Cancer Survivorship Care Plan on Patient-Reported Outcomes in Routine Clinical Practice: Longitudinal Outcomes of a Pragmatic, Cluster Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(31): 3550-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26304900/>
580. Kadkhodayan S, Shahriari S, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. Accuracy of 18-F-FDG PET imaging in the follow up of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol.* 2013;128: 397-404. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107613>
581. Bollineni VR, Ytre-Hauge S, Bollineni-Balabay O, Salvesen HB, Haldorsen IS. High Diagnostic Value of 18F-FDG PET/CT in Endometrial Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *J Nucl Med.* 2016;57: 879-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26823564/>
582. Wright JD, Seshan VE, Shah M, Schiff PB, Burke WM, Cohen CJ, et al. The role of radiation in improving survival for early-stage carcinosarcoma and leiomyosarcoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199: 536 e1-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511017>
583. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol.* 2003;89: 201-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12713981>
584. Vargo JA, Kim H, Houser CJ, Berhane H, Sukumvanich P, Olawaiye AB, et al. Definitive salvage for vaginal recurrence of endometrial cancer: the impact of modern intensity-modulated-radiotherapy with image-based HDR brachytherapy and the interplay of the PORTEC 1 risk stratification. *Radiother Oncol.* 2014;113: 126-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25241996>
585. Hardarson HA, Heidemann LN, dePont Christensen R, Mogensen O, Jochumsen KM. Vaginal vault recurrences of endometrial cancer in non-irradiated patients - Radiotherapy or surgery. *Gynecol Oncol Rep.* 2015;11: 26-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26076091>
586. Jereczek-Fossa B, Badzio A, Jassem J. Recurrent endometrial cancer after surgery alone: results of salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48: 405-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10974454>
587. Ng TY, Perrin LC, Nicklin JL, Cheuk R, Crandon AJ. Local recurrence in high-risk node-negative stage I endometrial carcinoma treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. *Gynecol Oncol.* 2000;79: 490-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104626>
588. Chapman CH, Maghsoudi K, Littell RD, Chen LM, Hsu IC. Salvage high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for isolated vaginal recurrences of endometrial cancer with no prior adjuvant therapy. *Brachytherapy.* 2017;16: 1152-1158. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28802913/>
589. Moukarzel L, Braxton K, Zhou Q, Pedra Nobre S, Iasonos A, Alektiar K, et al. Non-exenterative surgical management of recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2021;162(2): 268-276. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090704/>
590. Barlin J, Ueda S, Bristow R. Cytoreductive surgery for advanced and recurrent endometrial cancer: a review of the literature. *Womens Health (Lond).* 2009;5(4): 403-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19586432/>
591. Dhanis J, Blake D, Rundle S, Pijnenborg J, Smits A. Cytoreductive surgery in recurrent endometrial cancer: A new paradigm for surgical management?. *Surg Oncol.* 2022;43: 101811. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35849994/>

592. Kurra V, Krajewski K, Jagannathan J, Giardino A, Berlin S, Ramaiya N. Typical and atypical metastatic sites of recurrent endometrial carcinoma. *Cancer Imaging*. 2013;13(1): 113-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23545091/>
593. Guo J, Cui X, Zhang X, Qian H, Duan H, Zhang Y. The Clinical Characteristics of Endometrial Cancer With Extraperitoneal Metastasis and the Value of Surgery in Treatment. *Technol Cancer Res Treat*. 2020;19: 1533033820945784. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32721274/>
594. Ozturk Basarir Z, Karaca M, Balaban K, Basarir K, Yildiz H. Prognostic factors in endometrial cancer patients with bone metastasis. *Jt Dis Relat Surg*. 2023;34(1): 207-214. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36700284/>
595. Tangjitung S, Levenback C, Beller U, Kavanagh J. Role of surgical resection for lung, liver, and central nervous system metastases in patients with gynecological cancer: a literature review. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(3): 399-422. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15228413/>
596. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Monk B, Mackay H, Santin A, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Endometrial Cancer: Updated Efficacy and Safety From the Randomized Phase III Study 309/KEYNOTE-775. *J Clin Oncol*. 2023;41(16): 2904-2910. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37058687/>
597. Colombo N, Lorusso D, Monk B, Slomovitz B, Hasegawa K, Nogueira-Rodrigues A, et al. Characterization and Management of Adverse Reactions in Patients With Advanced Endometrial Cancer Receiving Lenvatinib Plus Pembrolizumab. *Oncologist*. 2024;29(1): 25-35. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37523661/>
598. Ethier J, Desautels D, Amir E, MacKay H. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2017;147(1): 158-166. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689667/>
599. Jerzak K, Duska L, MacKay H. Endocrine therapy in endometrial cancer: An old dog with new tricks. *Gynecol Oncol*. 2019;153(1): 175-183. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30616900/>
600. Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;Cd007926. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154390>
601. Covens AL, Filiaci V, Gersell D, Lutman CV, Bonebrake A, Lee YC. Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2010;120: 185-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075433>
602. Le D, Durham J, Smith K, Wang H, Bartlett B, Aulakh L, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349): 409-413. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596308/>
603. Marabelle A, Le D, Ascierto P, Di Giacomo A, De Jesus-Acosta A, Delord J, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1): 1-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682550/>
604. Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, Sabatier R, Brown J, Chamande S, et al. Safety, Efficacy, and Biomarker Analyses of Dostarlimab in Patients with Endometrial Cancer: Interim Results of the Phase I GARNET Study. *Clin Cancer Res*. 2023;29(22): 4564-4574. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37363992/>
605. Konstantinopoulos P, Luo W, Liu J, Gulhan D, Krasner C, Ishizuka J, et al. Phase II Study of Avelumab in Patients With Mismatch Repair Deficient and Mismatch Repair Proficient

- Recurrent/Persistent Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(30): 2786-2794. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31461377/>
606. Makker V, Taylor M, Aghajanian C, Oaknin A, Mier J, Cohn A, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(26): 2981-2992. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167863/>
607. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin A, Colomba E, Miller D, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(5): 437-448. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35045221/>
608. Roncolato F, Lindemann K, Willson ML, Martyn J, Mileskin L. PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10: Cd012160. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31588998/>
609. Wierzbicka A, Mańkowska-Wierzbicka D, Cieślewicz S, Stelmach-Mardas M, Mardas M. Interventions Preventing Vaginitis, Vaginal Atrophy after Brachytherapy or Radiotherapy Due to Malignant Tumors of the Female Reproductive Organs-A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(8): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33918070/>
610. Morris L, Do V, Chard J, Brand AH. Radiation-induced vaginal stenosis: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2017;9: 273-279. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28496367/>
611. Guidozzi F. Estrogen therapy in gynecological cancer survivors. *Climacteric.* 2013;16: 611-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23952524>
612. Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2014;50: 1628-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24685478/>
613. Simon J, Nachtigall L, Ulrich LG, Eugster-Hausmann M, Gut R. Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal tablets. *Obstet Gynecol.* 2010;116: 876-883. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20859151/>
614. Lester J, Pahouja G, Andersen B, Lustberg M. Atrophic vaginitis in breast cancer survivors: a difficult survivorship issue. *J Pers Med.* 2015;5: 50-66. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25815692>
615. Lee YK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011;117: 922-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422866>
616. Quick A, Dockter T, Le-Rademacher J, Salani R, Hudson C, Hundley A, et al. Pilot study of fractional CO. *Maturitas.* 2021;144: 37-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33358206/>
617. Pitkin RM, VanVoorhis LW. Postirradiation vaginitis An evaluation of prophylaxis with topical estrogen. *Radiology.* 1971;99: 417-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5553582>
618. Denton AS, Maher EJ. Interventions for the physical aspects of sexual dysfunction in women following pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD003750. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535485>
619. Hintz BL, Kagan AR, Gilbert HA, Rao AR, Chan P, Nussbaum H. Systemic absorption of conjugated estrogenic cream by the irradiated vagina. *Gynecol Oncol.* 1981;12: 75-82. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6268486>
620. Bartl W, Breitenecker G, Kemeter P, Tatra G. [The absorption of conjugated oestrogens from the irradiated and non-irradiated vagina (author's transl)]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1980;40: 319-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6247239/>

621. Singh P, Oehler MK. Hormone replacement after gynaecological cancer. *Maturitas*. 2009;65: 190-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018467>
622. Edey KA, Rundle S, Hickey M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5: Cd008830. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763969/>
623. Nout RA, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, et al. Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *Eur J Cancer*. 2011;48: 1638-48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22176868>
624. Miles T, Johnson N. Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9: CD007291. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824858>
625. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guideline - Uterine Neoplasms. 2020; URL: <https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1473>
626. Akbaba S, Oelmann-Avendano JT, Krug D, Arians N, Bostel T, Hoerner-Rieber J, et al. The impact of vaginal dilator use on vaginal stenosis and sexual quality of life in women treated with adjuvant radiotherapy for endometrial cancer. *Strahlenther Onkol*. 2019;195: 902-912. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30997541/>
627. Stahl JM, Qian JM, Tien CJ, Carlson DJ, Chen Z, Ratner ES, et al. Extended duration of dilator use beyond 1 year may reduce vaginal stenosis after intravaginal high-dose-rate brachytherapy. *Support Care Cancer*. 2019;27: 1425-1433. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30187220/>
628. Cerentini TM, Schlöttgen J, Viana da Rosa P, La Rosa VL, Vitale SG, Giampaolino P, et al. Clinical and Psychological Outcomes of the Use of Vaginal Dilators After Gynaecological Brachytherapy: a Randomized Clinical Trial. *Adv Ther*. 2019;36: 1936-1949. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31209699/>
629. Hanlon A, Small W, Strauss J, Lin LL, Hanisch L, Huang L, et al. Dilator Use After Vaginal Brachytherapy for Endometrial Cancer: A Randomized Feasibility and Adherence Study. *Cancer Nurs*. 2018;41: 200-209. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28437283/>
630. Mension E, Alonso I, Tortajada M, Matas I, Gómez S, Ribera L, et al. Vaginal laser therapy for genitourinary syndrome of menopause - systematic review. *Maturitas*. 2022;156: 37-59. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34217581/>
631. Knight C, Logan V, Fenlon D. A systematic review of laser therapy for vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors. *Ecancermedicalscience*. 2019;13: 988. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010212/>
632. Li F, Fuchs T, Deans R, McCormack L, Nesbitt-Hawes E, Abbott J, et al. Vaginal epithelial histology before and after fractional CO₂. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(3): 278.e1-278.e9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37192705/>
633. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 22, 2020, AWMF-Registernummer: 128/001OL. 2020; URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>
634. Leenen CH, van Lier MG, van Doorn HC, van Leerdam ME, Kooi SG, de Waard J, et al. Prospective evaluation of molecular screening for Lynch syndrome in patients with endometrial cancer ≤ 70 years. *Gynecol Oncol*. 2012;125: 414-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22306203>

635. ten Broeke SW, Brohet RM, Tops CM, van der Klift HM, Velthuizen ME, Bernstein I, et al. Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol.* 2014;33: 319-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512458>
636. Dowty JG, Win AK, Buchanan DD, Lindor NM, Macrae FA, Clendenning M, et al. Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. *Hum Mutat.* 2012;34: 490-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23255516>
637. Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL, Luthra R, Bodurka DC, Lu KH, et al. Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome. *J Clin Oncol.* 2008;26: 5965-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001318>
638. Hampel H, de la Chapelle A. The search for unaffected individuals with Lynch syndrome: do the ends justify the means?. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(1): 1-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21205737/>
639. Win A, Jenkins M, Dowty J, Antoniou A, Lee A, Giles G, et al. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(3): 404-412. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27799157/>
640. Nelen MR, Kremer H, Konings IB, Schouten F, van Essen AJ, Koch R, et al. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet.* 1999;7: 267-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10234502>
641. Ryan N, Glaire M, Blake D, Cabrera-Dandy M, Evans D, Crosbie E. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med.* 2019;21(10): 2167-2180. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31086306/>
642. Snowsill T, Ryan N, Crosbie E, Frayling I, Evans D, Hyde C. Cost-effectiveness analysis of reflex testing for Lynch syndrome in women with endometrial cancer in the UK setting. *PLoS One.* 2019;14(8): e0221419. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31469860/>
643. Dominguez-Valentin M, Sampson J, Seppälä T, Ten Broeke S, Plazzer J, Nakken S, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med.* 2020;22(1): 15-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31337882/>
644. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract.* 2010;8: 6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20565722>
645. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 2012;18: 400-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22252256>
646. Hampel H, Frankel W, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res.* 2006;66: 7810-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16885385>
647. Bubien V, Bonnet F, Brouste V, Hoppe S, Barouk-Simonet E, David A, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet.* 2013;50: 255-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335809>
648. Clarke BA, Cooper K. Identifying Lynch syndrome in patients with endometrial carcinoma: shortcomings of morphologic and clinical schemas. *Adv Anat Pathol.* 2012;19: 231-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22692286>

649. Lamberti C, Mangold E, Pagenstecher C, Jungck M, Schwering D, Bollmann M, et al. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer among unselected patients with colorectal cancer in Germany. *Digestion*. 2006;74: 58-67. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17095871>
650. Chen S, Wang W, Lee S, Nafa K, Lee J, Romans K, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA*. 2006;296: 1479-87. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17003396>
651. Hampel H, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D, Comeras I, et al. Comment on: Screening for Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) among Endometrial Cancer Patients. *Cancer Research*. 2007;67: 9603-9603. URL: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/66/15/7810.short>
652. Buchanan DD, Tan YY, Walsh MD, Clendenning M, Metcalf AM, Ferguson K, et al. Tumor mismatch repair immunohistochemistry and DNA MLH1 methylation testing of patients with endometrial cancer diagnosed at age younger than 60 years optimizes triage for population-level germline mismatch repair gene mutation testing. *J Clin Oncol*. 2013;32: 90-100. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323032>
653. Egoavil C, Alenda C, Castillejo A, Paya A, Peiro G, Sanchez-Heras AB, et al. Prevalence of Lynch syndrome among patients with newly diagnosed endometrial cancers. *PLoS One*. 2013;8: e79737. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24244552>
654. Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, Daniels MS, Sun CC, Soliman PT, et al. Prospective determination of prevalence of lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25: 5158-64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925543>
655. Barrow E, Hill J, Evans DG. Cancer risk in Lynch Syndrome. *Fam Cancer*. 2013;12: 229-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23604856>
656. Lynch HT, Harris RE, Lynch PM, Guirgis HA, Lynch JF, Bardawil WA. Role of heredity in multiple primary cancer. *Cancer*. 1977;40: 1849-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/907988>
657. Mecklin JP, Jarvinen HJ. Clinical features of colorectal carcinoma in cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum*. 1986;29: 160-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3943429>
658. Win AK, Lindor NM, Winship I, Tucker KM, Buchanan DD, Young JP, et al. Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with Lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105: 274-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385444>
659. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, et al. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol*. 2005;105: 569-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738026>
660. Ferguson SE, Aronson M, Pollett A, Eiriksson LR, Oza AM, Gallinger S, et al. Performance characteristics of screening strategies for Lynch syndrome in unselected women with newly diagnosed endometrial cancer who have undergone universal germline mutation testing. *Cancer*. 2014;120: 3932-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25081409>
661. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 22016. 2016;2: URL: https://www.genomeweb.com/sites/default/files/nccn_2017.pdf
662. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 12016. 2016

663. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. 1998; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809732>
664. Tabor A, Watt HC, Wald NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol.* 2002;99: 663-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12039131>
665. Carcangiu ML, Radice P, Casalini P, Bertario L, Merola M, Sala P. Lynch syndrome--related endometrial carcinomas show a high frequency of nonendometrioid types and of high FIGO grade endometrioid types. *Int J Surg Pathol.* 2009;18: 21-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19443869>
666. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al. GeneReviews. 1993
667. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96: 261-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14970275>
668. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum.* 1991;34: 424-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2022152>
669. Steinke V, Holzapfel S, Loeffler M, Holinski-Feder E, Morak M, Schackert HK, et al. Evaluating the performance of clinical criteria for predicting mismatch repair gene mutations in Lynch syndrome: a comprehensive analysis of 3,671 families. *Int J Cancer.* 2014;135: 69-77. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24493211>
670. Barrow P, Khan M, Laloo F, Evans DG, Hill J. Systematic review of the impact of registration and screening on colorectal cancer incidence and mortality in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. *Br J Surg.* 2013;100: 1719-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24227356>
671. Barrow P, Green K, Clancy T, Laloo F, Hill J, Evans DG. Improving the uptake of predictive testing and colorectal screening in Lynch syndrome: a regional primary care survey. *Clin Genet.* 2015;87: 517-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25652327>
672. Backes FJ, Mitchell E, Hampel H, Cohn DE. Endometrial cancer patients and compliance with genetic counseling: room for improvement. *Gynecol Oncol.* 2011;123: 532-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21968342>
673. Aktan-Collan K, Kaariainen H, Jarvinen H, Peltomaki P, Pylvanainen K, Mecklin JP, et al. Psychosocial consequences of predictive genetic testing for Lynch syndrome and associations to surveillance behaviour in a 7-year follow-up study. *Fam Cancer.* 2013;12: 639-46. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23512527>
674. Eliezer D, Hadley DW, Koehly LM. Exploring psychological responses to genetic testing for Lynch Syndrome within the family context. *Psychooncology.* 2014;23: 1292-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24872228>
675. Esplen MJ, Wong J, Aronson M, Butler K, Rothenmund H, Semotiuk K, et al. Long-term psychosocial and behavioral adjustment in individuals receiving genetic test results in Lynch syndrome. *Clin Genet.* 2014;87: 525-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25297893>
676. Galiatsatos P, Rothenmund H, Aubin S, Foulkes WD. Psychosocial Impact of Lynch Syndrome on Affected Individuals and Families. *Dig Dis Sci.* 2015;60: 2246-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25786861>

677. Hirschberg AM, Chan-Smutko G, Pirl WF. Psychiatric implications of cancer genetic testing. *Cancer*. 2014;121: 341-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25234846>
678. Holthausen-Markou S S. Psychische Aspekte im Zusammenhang mit tumogenetischer Beratung. *PSYCH up2date*. 2014;8: 225-240. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0034-1370167>
679. Keller M. Erbliche Tumorerkrankungen - psychosoziale und familiäre Aspekte. *Psychotherapie im Dialog*. 2010;151-154. URL: https://eref.thieme.de/ejournals/1439-913X_2010_02#/10.1055-s-0030-1248465
680. Landsbergen KM, Prins JB, Brunner HG, Kraaimaat FW, Hoogerbrugge N. Genetic testing for Lynch syndrome in the first year of colorectal cancer: a review of the psychological impact. *Fam Cancer*. 2009;8: 325-37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330464>
681. Landsbergen KM, Prins JB, Brunner HG, van Duijvendijk P, Nagengast FM, van Krieken JH, et al. Psychological distress in newly diagnosed colorectal cancer patients following microsatellite instability testing for Lynch syndrome on the pathologist's initiative. *Fam Cancer*. 2012;11: 259-67. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22311584>
682. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG). 2010; URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/>
683. 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: 1248-1256. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/Richtlinien_node.html
684. Duncan RE, Gillam L, Savulescu J, Williamson R, Rogers JG, Delatycki MB. The challenge of developmentally appropriate care: predictive genetic testing in young people for familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer*. 2009;9: 27-35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19760114>
685. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998;58: 5248-57. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9823339>
686. Hegde M, Ferber M, Mao R, Samowitz W, Ganguly A. ACMG technical standards and guidelines for genetic testing for inherited colorectal cancer (Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and MYH-associated polyposis). *Genet Med*. 2013;16: 101-16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24310308>
687. Backes FJ, Leon ME, Ivanov I, Suarez A, Frankel WL, Hampel H, et al. Prospective evaluation of DNA mismatch repair protein expression in primary endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;114: 486-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515405>
688. Moline J, Mahdi H, Yang B, Biscotti C, Roma AA, Heald B, et al. Implementation of tumor testing for lynch syndrome in endometrial cancers at a large academic medical center. *Gynecol Oncol*. 2013;130: 121-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23612316>
689. Gausachs M, Mur P, Corral J, Pineda M, Gonzalez S, Benito L, et al. MLH1 promoter hypermethylation in the analytical algorithm of Lynch syndrome: a cost-effectiveness study. *Eur J Hum Genet*. 2012;20: 762-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22274583>
690. Deng G, Bell I, Crawley S, Gum J, Terdiman JP, Allen BA, et al. BRAF mutation is frequently present in sporadic colorectal cancer with methylated hMLH1, but not in hereditary

- nonpolyposis colorectal cancer. Clin Cancer Res. 2004;10: 191-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14734469>
691. Kawaguchi M, Yanokura M, Banno K, Kobayashi Y, Kuwabara Y, Kobayashi M, et al. Analysis of a correlation between the BRAF V600E mutation and abnormal DNA mismatch repair in patients with sporadic endometrial cancer. Int J Oncol. 2009;34: 1541-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19424571>
692. Post C, de Boer S, Powell M, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, et al. Long-Term Toxicity and Health-Related Quality of Life After Adjuvant Chemoradiation Therapy or Radiation Therapy Alone for High-Risk Endometrial Cancer in the Randomized PORTEC-3 Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021;109(4): 975-986. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129910/>
693. Bellido F, Pineda M, Aiza G, Valdés-Mas R, Navarro M, Puente D, et al. POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance. Genet Med. 2016;18(4): 325-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26133394/>
694. Snowsill T, Huxley N, Hoyle M, Jones-Hughes T, Coelho H, Cooper C, et al. A systematic review and economic evaluation of diagnostic strategies for Lynch syndrome. Health Technol Assess. 2014;18: 1-406. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25244061>
695. Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik. 2003; URL: www.bundesaerztekammer.de/bericht2002-2003/pdf/130510.pdf
696. Zertifizierte medizinische Fortbildung: Indikationen zur molekulargenetischen Diagnostik bei erblichen Krankheiten. 2006; URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/50438/Zertifizierte-medizinische-Fortbildung-Indikationen-zur-molekulargenetischen-Diagnostik-bei-erblichen-Krankheiten>
697. Plon S, Eccles D, Easton D, Foulkes W, Genuardi M, Greenblatt M, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. Hum Mutat. 2008;29(11): 1282-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18951446/>
698. Burn J, Sheth H, Elliott F, Reed L, Macrae F, Mecklin J, et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2020;395(10240): 1855-1863. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534647/>
699. Lu KH, Daniels M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. Fam Cancer. 2013;12: 273-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23765559>
700. Auranen A, Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011;90: 437-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306348>
701. Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, Kenter GG, Carpenter R, Vasen HF, et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. Cancer. 2002;94: 1708-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920532>
702. Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, Hollema H, van der Zee AG. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gynecol Oncol. 2003;91: 74-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529665>
703. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. 2006; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17096354>

704. Lecuru F, Le Frere Belda MA, Bats AS, Tulpin L, Metzger U, Olschwang S, et al. Performance of office hysteroscopy and endometrial biopsy for detecting endometrial disease in women at risk of human non-polyposis colon cancer: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18: 1326-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18217965>
705. Manchanda R, Saridogan E, Abdelraheim A, Johnson M, Rosenthal AN, Benjamin E, et al. Annual outpatient hysteroscopy and endometrial sampling (OHES) in HNPCC/Lynch syndrome (LS). *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286: 1555-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22865035>
706. Helder-Woolderink JM, De Bock GH, Sijmons RH, Hollema H, Mourits MJ. The additional value of endometrial sampling in the early detection of endometrial cancer in women with Lynch syndrome. *Gynecol Oncol.* 2013;131: 304-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769810>
707. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans D, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut.* 2017;66(3): 464-472. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26657901/>
708. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354: 261-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421367>
709. Helder-Woolderink J, Blok E, Vasen H, Hollema H, Mourits M, De Bock G. Ovarian cancer in Lynch syndrome: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2016;55: 65-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26773421/>
710. Seppälä T, Pylvänäinen K, Evans D, Järvinen H, Renkonen-Sinisalo L, Bernstein I, et al. Colorectal cancer incidence in. *Hered Cancer Clin Pract.* 2017;15: 18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29046738/>
711. Dominguez-Valentin M, Crosbie E, Engel C, Aretz S, Macrae F, Winship I, et al. Risk-reducing hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy in female heterozygotes of pathogenic mismatch repair variants: a Prospective Lynch Syndrome Database report. *Genet Med.* 2021;23(4): 705-712. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33257847/>
712. Reuter K, Raugust S, Marschner N, Harter M. Differences in prevalence rates of psychological distress and mental disorders in inpatients and outpatients with breast and gynaecological cancer. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2007;16: 222-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17508941>
713. Steele R, Fitch MI. Supportive care needs of women with gynecologic cancer. *Cancer Nurs.* 2008;31: 284-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18600115>
714. Mehnert A, Brahler E, Faller H, Harter M, Keller M, Schulz H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol.* 2014;32: 3540-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287821>
715. Roth AJC. Sexuality After Cancer. *Psycho-Oncology.* 2010;245-250
716. Brown LF, Kroenke K. Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review. *Psychosomatics.* 2009;50: 440-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19855028>
717. Hodgkinson K, Butow P, Fuchs A, Hunt G, Stenlake A, Hobbs K, et al. Long-term survival from gynecologic cancer: psychosocial outcomes, supportive care needs and positive outcomes. *Gynecol Oncol.* 2007;104(2): 381-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17027072/>

718. Mehnert A, Lehmann C, Cao P, Koch U. Die Erfassung psychosozialer Belastungen und Ressourcen in der Onkologie - Ein Literaturüberblick zu Screeningmethoden und Entwicklungstrends [Assessment of psychosocial distress and resources in oncology - a literature review about screening measures and current developments]. Psychother Psychosom Med Psychol. 2006;56: 462-79
719. Singer S, Schwarz R. [Psychosocial aftercare of patients with endometrial or cervical cancer]. Zentralbl Gynakol. 2002;124: 64-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11873318>
720. Sporn N, Smith K, Pirl W, Lennes I, Hyland K, Park E. Sexual health communication between cancer survivors and providers: how frequently does it occur and which providers are preferred?. Psychooncology. 2015;24(9): 1167-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534170/>
721. Donovan KA, Boyington AR, Judson PL, Wyman JF. Bladder and bowel symptoms in cervical and endometrial cancer survivors. Psychooncology. 2014;23: 672-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24481859>
722. Jeppesen MM, Mogensen O, Dehn P, Jensen PT. Needs and priorities of women with endometrial and cervical cancer. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2015;36: 122-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26123123>
723. Karabuga H, Gultekin M, Tulunay G, Yuce K, Ayhan A, Yuce D, et al. Assessing the Quality of Life in Patients With Endometrial Cancer Treated With Adjuvant Radiotherapy. Int J Gynecol Cancer. 2015;25: 1526-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26207785>
724. Lee WL, Lee FK, Su WH, Tsui KH, Kuo CD, Hsieh SL, et al. Hormone therapy for younger patients with endometrial cancer. Taiwan J Obstet Gynecol. 2013;51: 495-505. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23276551>
725. Honerlaw KR, Rumble ME, Rose SL, Coe CL, Costanzo ES. Biopsychosocial predictors of pain among women recovering from surgery for endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2015;140: 301-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26363211>
726. Erikson EA, Sung VW, DiSilvestro PA, Myers DL. Urinary symptoms and impact on quality of life in women after treatment for endometrial cancer. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008;20: 159-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2887706/>
727. Wiggins DL, Wood R, Granai CO, Dizon DS. Sex, intimacy, and the gynecologic oncologists: survey results of the New England Association of Gynecologic Oncologists (NEAGO). J Psychosoc Oncol. 2007;25: 61-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18032265>
728. Klee M, Thranov I, Machin Prof D. The patients' perspective on physical symptoms after radiotherapy for cervical cancer. Gynecol Oncol. 2000;76: 14-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10620435>
729. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM 2018 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 2017, im Druck
730. Sanjida S, Kissane D, McPhail SM, Obermair A, Janda M. Anxiety and depression in patients with early stage endometrial cancer: A longitudinal analysis from before surgery to 6-month post-surgery. Journal of Psychosocial Oncology Research and Practice. 2019;1: URL: https://journals.lww.com/jporp/Fulltext/2019/12000/Anxiety_and_depression_in_patients_with_early_1.aspx
731. Sanjida S, Obermair A, Gebski V, Armfield N, Janda M. Long-term quality of life outcomes of women treated for early-stage endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(4): 530-536. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33361459/>

732. Rowlands IJ, Lee C, Beesley VL, Webb PM. Predictors of sexual well-being after endometrial cancer: results of a national self-report survey. *Support Care Cancer*. 2014;22: 2715-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24798754>
733. Rowlands IJ, Lee C, Janda M, Nagle CM, Obermair A, Webb PM. Predicting positive and negative impacts of cancer among long-term endometrial cancer survivors. *Psychooncology*. 2012;22: 1963-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23239462>
734. Nouri K, Reinthaller A. Fertilitätserhalt bei prämenopausalen Frauen mit Endometriumkarzinom im frühen, niedriggradigen Stadium. *Speculum*. 2015;33: 12-16. URL: <https://www.kup.at/kup/pdf/12731.pdf>
735. Hurria A, Li D, Hansen K, Patil S, Gupta R, Nelson C, et al. Distress in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27: 4346-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652074>
736. Köhler N. Psychische Belastung und psychosoziale Unterstützung älterer Krebspatienten. *Der Onkologe*. 2015;21: 518-522. URL: <https://www.springermedizin.de/psychische-belastung-und-psychosoziale-unterstuetzung-aelterer-k/8665544>
737. Kornblith AB, Powell M, Regan MM, Bennett S, Krasner C, Moy B, et al. Long-term psychosocial adjustment of older vs younger survivors of breast and endometrial cancer. *Psychooncology*. 2007;16: 895-903. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17245695>
738. Rowlands IJ, Janda M, McKinnon L, Webb PM, Beesley VL. Prevalence, predictors, and correlates of supportive care needs among women 3-5 years after a diagnosis of endometrial cancer. *Support Care Cancer*. 2014;23: 1205-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25304121>
739. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK). S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Version 11, Januar 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL. 2014; URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>
740. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Version 10, September 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL. 2014; URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>
741. de Rooij B, Ezendam N, Vos M, Pijnenborg J, Boll D, Kruitwagen R, et al. Patients' information coping styles influence the benefit of a survivorship care plan in the ROGY Care Trial: New insights for tailored delivery. *Cancer*. 2019;125(5): 788-797. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30500067/>
742. Geue K, Sowa E, Kuhnt S. Körperliche Beschwerden und psychosoziale Folgen nach einer Zervixkarzinomerkankung. *Der Onkologe*. 2016;22: 780-784
743. Weis J. Standards in der psychosozialen Versorgung von Krebspatienten. *Der Onkologe*. 2016;22: 198-205. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00761-015-2938-9>
744. Herschbach P, Weis J. Screeningverfahren in der Psychoonkologie. 2010
745. Beesley V, Eakin E, Steginga S, Aitken J, Dunn J, Battistutta D. Unmet needs of gynaecological cancer survivors: implications for developing community support services. *Psychooncology*. 2007;17: 392-400. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17680554>
746. Chan YM, Lee PW, Fong DY, Fung AS, Wu LY, Choi AY, et al. Effect of individual psychological intervention in Chinese women with gynecologic malignancy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005;23: 4913-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939927>

747. Faller H, Schuler M, Richard M, Heckl U, Weis J, Küffner R. Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31(6): 782-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319686/>
748. Manne S, Virtue S, Ozga M, Kashy D, Heckman C, Kissane D, et al. A comparison of two psychological interventions for newly-diagnosed gynecological cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2017;144(2): 354-362. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27887806/>
749. Buchanan A, Roddy M, Badr H. Patient-reported outcomes of non-pharmacological interventions for endometrial cancer survivors: a systematic review. *J Cancer Surviv.* 2021;15(4): 526-535. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33140266/>
750. Gilbert E, Ussher JM, Perz J. Sexuality after gynaecological cancer: a review of the material, intrapsychic, and discursive aspects of treatment on women's sexual-wellbeing. *Maturitas.* 2011;70: 42-57. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939927>
751. Hasenburg A. RSR. Sexualität nach gynäko-onkologischen Erkrankungen. 2020
752. Dadak C. Sexualität nach einer Krebserkrankung. *Der Gynäkologe.* 2014;47: 99-103. URL: <https://www.springermedizin.de/sexualitaet-nach-einer-krebserkrankung/8105692>
753. Faubion S, MacLaughlin K, Long M, Pruthi S, Casey P. Surveillance and Care of the Gynecologic Cancer Survivor. *J Womens Health (Larchmt).* 2015;24(11): 899-906. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26208166/>
754. White I, Sangha A, Lucas G, Wiseman T. Assessment of sexual difficulties associated with multimodal treatment for cervical or endometrial cancer: A systematic review of measurement instruments. *Gynecol Oncol.* 2016;143(3): 664-673. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27671030/>
755. Baser R, Li Y, Carter J. Psychometric validation of the Female Sexual Function Index (FSFI) in cancer survivors. *Cancer.* 2012;118(18): 4606-18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22359250/>
756. Neijenhuijs K, Hooghiemstra N, Holtmaat K, Aaronson N, Groenvold M, Holzner B, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI)-A Systematic Review of Measurement Properties. *J Sex Med.* 2019;16(5): 640-660. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30956110/>
757. M. M. Berner LK. Überprüfung der Gültigkeit und Zuverlässigkeit des deutschen Female Sexual Function Index (FSFI-d). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2004;64(3): 293-303
758. S3-Leitlinie Mammakarzinom, Langversion 43, AWMF-Registernummer: 032 – 045OL. 2020; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>
759. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 40, Dezember 2016, AWMF-Registernummer: 043/022OL. 2016; URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>
760. Gilligan T, Coyle N, Frankel R, Berry D, Bohlke K, Epstein R, et al. Patient-Clinician Communication: American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(31): 3618-3632. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28892432/>
761. Gysels M, Higginson I. Interactive technologies and videotapes for patient education in cancer care: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Support Care Cancer.* 2007;15(1): 7-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17024500/>
762. Nilsen E, Myrhaug H, Johansen M, Oliver S, Oxman A. Methods of consumer involvement in developing healthcare policy and research, clinical practice guidelines and patient information

- material. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3): CD004563. URL:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16856050/>
763. Wofford J, Smith E, Miller D. The multimedia computer for office-based patient education: a systematic review. Patient Educ Couns. 2005;59(2): 148-57. URL:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16257619/>
764. Bundesgesundheitsblatt. 2013
765. N, h, s. Effective Health Care: Informing, communicating and sharing decision with people who have cancer. 2000; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11533427>
766. Wright EB, Holcombe C, Salmon P. Doctors' communication of trust, care, and respect in breast cancer: qualitative study. BMJ. 2004;328: 864. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15054034>
767. Jansen SJ, Otten W, Baas-Thijssen MC, van de Velde CJ, Nortier JW, Stiggelbout AM. Explaining differences in attitude toward adjuvant chemotherapy between experienced and inexperienced breast cancer patients. J Clin Oncol. 2005;23: 6623-30. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170169>
768. Katz SJ, Lantz PM, Janz NK, Fagerlin A, Schwartz K, Liu L, et al. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23: 5526-33. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110013>
769. Wagner K, Koller M, Keil A, Trott D, Engenhart-Cabillic R, Pfab R, et al. [Radiotherapy in surgical and nonsurgical patients Therapy expectations, quality of life and physician assessment]. Chirurg. 1998;69: 252-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9576035>
770. Weis J, Giesler JM. Subjective dimensions of patient competence: relationships with selected healthcare usage behaviors and general features of self-rated competence. Patient Educ Couns. 2008;73: 511-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18952394>
771. Albert US, Schulz KD, Alt D, Beck V, Doherty J, Holsteg K, et al. [A guideline for guidelines--methodological report and use of the guideline women's information]. Zentralbl Gynakol. 2004;125: 484-93. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14755359>
772. Klemperer D, Lang B, Koch K, Bastian H, Brunsmann F, M B, et al. Die Gute Praxis Gesundheitsinformation. ZEFQ. 2010;104: 66-68. URL: <https://www.ebm-netzwerk.de/pdf/publikationen/gpgi2.pdf>
773. O'Connor AM, Fiset V, DeGrasse C, Graham ID, Evans W, Stacey D, et al. Decision aids for patients considering options affecting cancer outcomes: evidence of efficacy and policy implications. J Natl Cancer Inst Monogr. 2000;67-80. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10854460>
774. Dissemination NCfRa. Effective Health Care: Informing, communicating and sharing decisions with people who have cancer. 2000;6
775. Bundesministerium für Justiz P. Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten. 20. Februar 2013;Jahrgang 2013: 277-282. URL:
https://www.bgbli.de/xaver/bgbli/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&jumpTo=bgbli113s0277.pdf#_bgbli_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbli113s0277.pdf%27%5D_1489429188064
776. Cherny N, Radbruch L. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. Palliat Med. 2009;23(7): 581-93. URL:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19858355/>
777. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 10, 2015, AWMF-Registernummer:

- 128/001OL. 2015; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>
778. G. J. Bauerschmitz MH. Palliative Konzepte beim Endometrium-, Zervix- und Vulvakarzinom. Der Gynäkologe. 2017;12
779. L, e, i, t, l, i, et al. Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen. Langversion, Registernummer: 032/055OL. 2021;Version 1.1: URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/>
780. Berger A, Abernethy A, Atkinson A, Barsevick A, Breitbart W, Cella D, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines Cancer-related fatigue. J Natl Compr Canc Netw. 2010;8(8): 904-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20870636/>
781. Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, Guglielmo M, Horneber M, Roila F, et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. Ann Oncol. 2020;31(6): 713-723. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173483/>
782. Greer JA, Smith AL, Arya LA. Pelvic floor muscle training for urgency urinary incontinence in women: a systematic review. Int Urogynecol J. 2012;23: 687-97. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22246576>
783. Hartmann KE, McPheeters ML, Biller DH, Ward RM, McKoy JN, Jerome RN, et al. Treatment of overactive bladder in women. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2009;1-120, v. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19947666>
784. Berghmans B, van Waalwijk van Doorn E, Nieman F, de Bie R, van den Brandt P, Van Kerrebroeck P. Efficacy of physical therapeutic modalities in women with proven bladder overactivity. Eur Urol. 2002;41: 581-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074773>
785. Wang AC, Wang YY, Chen MC. Single-blind, randomized trial of pelvic floor muscle training, biofeedback-assisted pelvic floor muscle training, and electrical stimulation in the management of overactive bladder. Urology. 2004;63: 61-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751349>
786. Dumoulin C, Hay-Smith J. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev. 2010;CD005654. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24823491>
787. Hay-Smith EJ, Herderschee R, Dumoulin C, Herbison GP. Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev. 2011;CD009508. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22161451>
788. Imamura M, Abrams P, Bain C, Buckley B, Cardozo L, Cody J, et al. Systematic review and economic modelling of the effectiveness and cost-effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence. Health Technol Assess. 2010;14: 1-188, iii-iv. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20738930>
789. Choi H, Palmer MH, Park J. Meta-analysis of pelvic floor muscle training: randomized controlled trials in incontinent women. Nurs Res. 2007;56: 226-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625461>
790. Lo SK, Naidu J, Cao Y. Additive Effect of Interferential Therapy Over Pelvic Floor Exercise Alone in the Treatment of Female Urinary Stress and Urge Incontinence: A Randomized Controlled Trial. Hong Kong Physiotherapy Journal. 2003;21: 37-42. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1013702509700387>

791. Patil SP, Nagrale AV, Ganvir SD. Additive effect of interferential therapy over pelvic floor exercises. International Journal of Therapy & Rehabilitation. 2010;17: 596-602. URL: <https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/ijtr.2010.17.11.79540>
792. Hosker G, Cody JD, Norton CC. Electrical stimulation for faecal incontinence in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2007;CD001310. URL: https://www.cochrane.org/CD001310/INCONT_electrical-stimulation-for-faecal-incontinence-in-adults
793. Norton C, Cody JD. Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012;CD002111. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22786479>
794. Le Borgne G, Mercier M, Woronoff AS, Guizard AV, Abeillard E, Caravati-Jouvenceaux A, et al. Quality of life in long-term cervical cancer survivors: a population-based study. Gynecol Oncol. 2013;129: 222-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23280088>
795. Devoogdt N, Christiaens MR, Geraerts I, Truijen S, Smeets A, Leunen K, et al. Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomised controlled trial. BMJ. 2011;343: d5326. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885537>
796. Hayes SC, Reul-Hirche H, Turner J. Exercise and secondary lymphedema: safety, potential benefits, and research issues. Med Sci Sports Exerc. 2009;41: 483-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204604>
797. Sagen A, Karesen R, Risberg MA. Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery A prospective, randomized controlled trial with two years follow-up. Acta Oncol. 2009;48: 1102-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863217>
798. Ahmed Omar MT, Abd-El-Gayed Ebid A, El Morsy AM. Treatment of post-mastectomy lymphedema with laser therapy: double blind placebo control randomized study. J Surg Res. 2010;165: 82-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20538293>
799. Kozanoglu E, Basaran S, Paydas S, Sarpel T. Efficacy of pneumatic compression and low-level laser therapy in the treatment of postmastectomy lymphoedema: a randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2009;23: 117-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19164399>
800. Tsai HJ, Hung HC, Yang JL, Huang CS, Tsauo JY. Could Kinesio tape replace the bandage in decongestive lymphatic therapy for breast-cancer-related lymphedema? A pilot study. Support Care Cancer. 2009;17: 1353-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19199105>
801. Mohile S, Dale W, Somerfield M, Schonberg M, Boyd C, Burhenn P, et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. J Clin Oncol. 2018;36(22): 2326-2347. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29782209/>
802. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. Ann Oncol. 2015;26(2): 288-300. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936581/>
803. Nadaraja S, Jørgensen T, Matzen L, Herrstedt J. Impact of Age, Comorbidity, and FIGO Stage on Treatment Choice and Mortality in Older Danish Patients with Gynecological Cancer: A Retrospective Register-Based Cohort Study. Drugs Real World Outcomes. 2018;5(4): 225-235. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30460662/>
804. Bourgin C, Saidani M, Poupon C, Cauchois A, Foucher F, Leveque J, et al. Endometrial cancer in elderly women: Which disease, which surgical management? A systematic review of the

- literature. Eur J Surg Oncol. 2016;42(2): 166-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26647302/>
805. Driver J, Viswanathan A. Frailty measure is more predictive of outcomes after curative therapy for endometrial cancer than traditional risk factors in women 60 and older. Gynecol Oncol. 2017;145(3): 526-530. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28359689/>
806. Ahmed A, Deng W, Tew W, Bender D, Mannel R, Littell R, et al. Pre-operative assessment and post-operative outcomes of elderly women with gynecologic cancers, primary analysis of NRG CC-002: An NRG oncology group/gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol. 2018;150(2): 300-305. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29807694/>
807. Bauer J, Denkinger M, Freiberger E, Frohnhofer G, Goisser S, Hofmann W, et al. S1-Leitlinie „Geriatrisches Assessment der Stufe 2. 2019; URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/084-002.html>
808. van Walree I, Hamaker M, de Rooij B, Boll D, van Huis-Tanja L, Emmelot-Vonk M, et al. Do age and comorbidity impair recovery during two years after treatment for endometrial cancer?. J Geriatr Oncol. 2020;11(7): 1078-1086. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169547/>
809. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e.V.; Stiftung Deutsche Krebshilfe; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e.V.). Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie. 2017;2017: URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Methodik/QIEP_DL_2017_Version_2.1.pdf
810. Beckmann MW. Gynäkologische Krebszentren – Kompetenzbündelung zur Qualitätsverbesserung. Frauenheilkunde up2date. 2009;3: 71-74. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0028-1098885>
811. Wesselmann S, Beckmann MW, Winter A. The concept of the certification system of the German Cancer Society and its impact on gynecological cancer care. Arch Gynecol Obstet. 2013;289: 7-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220845>
812. Kowalski C, Wesselmann S, Ansmann L, Kreienberg R, Pfaff H. Zertifizierte Brustkrebszentren aus Sicht der Zentrumsleitungen: Ergebnisse einer Schlüsselpersonenbefragung. Geburtsh Frauenheilk. 2012;72: 235-242
813. Huthmann D, Seufferlein T, Post S, Benz S, Stinner B, Wesselmann S. Zertifizierte Darmkrebszentren aus Sicht der Zentrumsleitungen: Ergebnisse einer Schlüsselpersonenbefragung. Gastroenterol. 2012;50: 753-759
814. Kowalski C, Wesselmann S, Ansmann L, Kreienberg R, Pfaff H. Zertifizierte Brustkrebszentren aus Sicht der Patientinnen: Stärken und Verbesserungspotenziale. Geburtsh Frauenheilk. 2012;71: 137-143
815. Thiel FC, Scharl A, Hildebrandt T, Kotziabassis E, Schrauder MG, Bani MR, et al. Financing of certified centers: a willingness-to-pay analysis. Arch Gynecol Obstet. 2012;287: 495-509. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23080545>
816. Lux MP, Fasching PA, Bani MR, Schrauder M. Marketing von Brust- und Perinatalzentren – Sind Patientinnen mit dem Produkt „zertifiziertes Zentrum“ vertraut?. Geburtsh Frauenheilk. 2009;69: 321-327
817. Wesselmann S, Winter A, Ferencz J, Seufferlein T, Post S. Documented quality of care in certified colorectal cancer centers in Germany: German Cancer Society benchmarking report for 2013. Int J Colorectal Dis. 2014;29: 511-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24584335>

818. Beckmann MW, Adler G, Albers P, Bruns J. Dreistufenmodell optimiert Behandlung unter Kostendeckung Wie die künftigen Strukturen der onkologischen Versorgung in Deutschland aussehen sollten. Dtsch Arztebl. 2007;104: 3004-3009. URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/57409/Oncologie-Dreistufenmodell-optimiert-Behandlung-unter-Kostendeckung-Wie-die-kuenftigen-Strukturen-der-onkologischen-Versorgung-in-Deutschland-aussehen-sollten>
819. Kennzahlenauswertung 2020 - Jahresbericht der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren - Auditjahr 2019 / Kennzahlenjahr 2018. 2020; URL: https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2020/04/qualitaetsindikatoren_gynaekologische-krebskrankungen_2020-A1_200402.pdf?v=44353574
820. Roland PY, Kelly FJ, Kulwicki CY, Blitzer P, Curcio M, Orr JW. The benefits of a gynecologic oncologist: a pattern of care study for endometrial cancer treatment. Gynecol Oncol. 2004;93: 125-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15047225>
821. Macdonald OK, Sause WT, Lee RJ, Dodson MK, Zempolich K, Gaffney DK. Does oncologic specialization influence outcomes following surgery in early stage adenocarcinoma of the endometrium?. Gynecol Oncol. 2005;99: 730-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16139348>
822. Chan JK, Sherman AE, Kapp DS, Zhang R, Osann KE, Maxwell L, et al. Influence of gynecologic oncologists on the survival of patients with endometrial cancer. J Clin Oncol. 2011;29: 832-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263082>
823. Beckmann MW, et al. Der neue Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie: nationale und internationale Chance?. Geburtsh Frauenheilk. 2006;66: 123-127
824. Ioka A, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. Influence of hospital procedure volume on uterine cancer survival in Osaka, Japan. Cancer Sci. 2005;96: 689-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16232201>
825. Diaz-Montes TP, Zahurak ML, Giuntoli RL, Gardner GJ, Bristow RE. Uterine cancer in Maryland: impact of surgeon case volume and other prognostic factors on short-term mortality. Gynecol Oncol. 2006;103: 1043-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16876234>
826. Elit LM, O'Leary EM, Pond GR, Seow HY. Impact of wait times on survival for women with uterine cancer. J Clin Oncol. 2013;32: 27-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24276779>
827. Beckmann MW. Frauenarzt/-ärztin der Zukunft: müssen die Kliniken neu strukturiert werden?. Der Gynäkologe. 2010;43: 748-756. URL: <https://www.springermedizin.de/frauenarzt-aerztin-der-zukunft-muessen-die-kliniken-neu-struktur/8104622>