



Klinische Epidemiologie und Biostatistik Basel

Systematische Reviews und Bewertung der Qualität der Evidenz im Rahmen der S3 Leitlinie „Endometriumkarzinom“

Dr. med Heike Raatz, MSc

Dr. sc. Dominik Glinz, MSc

Institutsleitung: Prof. Dr. med. Heiner C. Bucher, MPH

Institut für klinische Epidemiologie und Biostatistik
Universitätsspital Basel
Hebelstasse 10, CH-4031 Basel, Schweiz

Telefon: +41 (0)61 265-3100

Fax: +41 (0)61 265-3109

2015

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Methodik.....	5
1.1 Ziel der Untersuchung	5
1.2 Einschlusskriterien.....	5
1.2.1 Population mit normalem Risiko	7
1.2.2 Population mit erhöhtem Risiko.....	7
1.2.3 Intervention/Comparator.....	7
1.2.4 Endpunkte	7
1.2.5 Sprachen.....	8
1.3 Informationssuche.....	8
1.3.1 Informationsquellen	8
1.3.2 Entwicklung der Suchstrategien	8
1.4 Selektionsprozess relevanter Studien	8
1.5 Datenextraktion.....	8
1.6 Elemente der Datenextraktion.....	9
1.7 Bewertung des Risikos für Bias.....	9
1.8 Analyse der Ergebnisse.....	10
1.9 Zusätzliche Analysen	10
1.9.1 Sensitivitätsanalysen	10
1.9.2 Subgruppenanalysen	10
1.9.3 Publikationsbias.....	11
1.10 Bewertung der Qualität der Evidenz nach GRADE	11
1.10.1 Definition Qualität der Evidenz	11
1.10.2 Einflussfaktoren auf die Qualität der Evidenz	11
1.10.3 Darstellung der Qualität der Evidenz	12
1.10.4 Beurteilung der Qualität der Gesamtevidenz.....	12
2 Ergebnisse	13
2.1 Ergebnisse der Literatursuche.....	13
2.2 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	14
2.3 Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien.....	14
2.3.1 Charakteristika der Studien mit Frauen mit normalem Risiko	14
2.3.2 Charakteristika der Studien zu Lynch Syndrom.....	15
2.4 Ergebnisse der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	24

2.4.1	Screening bei Frauen mit normalem Risiko.....	24
2.4.2	Screening bei Frauen mit Lynch Syndrom	26
3	Diskussion	36
3.1	Allgemeines	36
3.2	Evidenz zum Screening bei Frauen mit normalem Risiko für ein Endometriumkarzinom	37
3.3	Evidenz zum Screening bei Lynch Syndrom	37
3.4	Schlussfolgerung.....	39
4	Literaturverzeichnis	40
5	Appendix	43

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
CEB	Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics
CI	Confidence interval
DNA	Deoxyribonucleic acid
ET	Endometrial thickness
GRADE	Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HE	Hysterektomie
HNPCC	Hereditary non polyposis colorectal carcinoma
IQR	Interquartile range
LS	Lynch Syndrom
n.b.	Nicht berichtet
OP	Operation
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PPV	Positive predictive value
RCT	Randomized Controlled Trial
s.	siehe
SF-36	ShortForm36 Fragebogen
St.n.	Status nach
stat. sign.	Statistical significant
TVS	Transvaginale Sonographie
TVU	Transvaginale Ultrasonographie
u.a.	Unter anderem

1 Methodik

1.1 Ziel der Untersuchung

Ziel des systematischen Reviews ist es, Literatur zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden eines Endometriumkarzinomscreenings zu untersuchen. Untersucht werden hierbei Frauen mit normalem und erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom. Der untersuchte Screeningtest ist Ultraschall.

1.2 Einschlusskriterien

Im Rahmen des systematischen Reviews wurden Studien eingeschlossen, welche die in Tabelle 1 bis Tabelle 4 aufgeführten Kriterien erfüllten.

Tabelle 1 Fragestellung 1+2: Nutzen und Schaden eines Ultraschall-Screeningprogrammes bei Frauen mit oder ohne Risikofaktoren

Einschlusskriterien		
E1a	Population 1	Frauen mit normalem Risiko für ein Endometriumkarzinom siehe Abschnitt 1.2.1
	Population 2	Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom (z.B. Adipositas, polyzystisches Ovarialsyndrom...) wie in Abschnitt 1.2.2 beschrieben
E2a	Intervention	Screening mit transvaginalen Ultraschall s. Abschnitt 1.2.3
E3a	Comparator	Kein Screening für Endometriumkarzinom s. Abschnitt 1.2.3
E4a	Outcomes	Patientenrelevante Outcomes s. Abschnitt 1.2.4
E5a	Studiendesign	RCTs, quasi-randomisierte Studien, prospektive und retrospektive vergleichende Kohorten, nested Case-Control Studien, Case-Control-Studien ^a
a: nicht vergleichende Studien <u>mit mindestens 100 Patientinnen</u> und transvaginalen Ultraschallscreening wurden auch berichtet. Da diese Studien von Ihrem Studiendesign her keine Aussage zum Nutzen und Schaden vom Screening verglichen mit keinem Screening erlauben, wurden ihre Fragestellungen und Ergebnisse summarisch beschrieben.		

Tabelle 2 Fragestellung 3: Nutzen und Schaden eines Ultraschall-Screeningprogrammes bei Frauen mit Lynch Syndrom oder Tamoxifentherapie

Einschlusskriterien		
E1b	Population 3	Frauen mit Lynch Syndrom oder Tamoxifentherapie für Brustkrebs
E2b	Intervention	Screening mit transvaginalen Ultraschall s. Abschnitt 1.2.3 ^a
E3b	Comparator	Kein Screening für Endometriumkarzinom s. Abschnitt 1.2.3
E4b	Outcomes	Patientenrelevante Outcomes s. Abschnitt 1.2.4

E5b	Studiendesign	RCTs, quasi-randomisierte Studien, prospektive und retrospektive vergleichende Kohorten, nested Case-Control Studien, Case-Control-Studien ^b
<p>a: In Studien mit Patientinnen mit Lynch Syndrom wurde das Screening mit transvaginalem Ultraschall auch in Kombination mit anderen Screeningtests untersucht.</p> <p>b: Nicht vergleichende Studien mit der Intervention wurden auch berichtet. Da diese Studien von Ihrem Studiendesign her keine Aussage zum Nutzen und Schaden vom Screening verglichen mit keinem Screening erlaubten, wurden ihre Fragestellungen und Ergebnisse summarisch beschrieben.</p>		

Tabelle 3 Fragestellung 4+5: Nutzen und Schaden eines Ultraschall-Screeningprogrammes für Endometriumkarzinom je nach gewähltem cut-off bei der Bewertung der Dicke des Endometriums bei Frauen mit oder ohne Risikofaktoren

Einschlusskriterien		
E1c	Population 1	Frauen mit normalem Risiko für ein Endometriumkarzinom siehe Abschnitt 1.2.1
	Population 2	Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom (z.B. Adipositas, polyzystisches Ovarialsyndrom...) wie in Abschnitt 1.2.2 beschrieben
E2c	Intervention	Ultraschallscreening für Endometriumkarzinom cut-off bei x cm s. Abschnitt 1.2.3
E3c	Comparator	Ultraschallscreening für Endometriumkarzinom cut-off bei y cm s. Abschnitt 1.2.3
E4c	Outcomes	Patientenrelevante Outcomes s. Abschnitt 1.2.4
E5c	Studiendesign	RCTs, quasi-randomisierte Studien, prospektive und retrospektive vergleichende Kohorten, nested Case-Control Studien, Case-Control-Studien ^a
<p>a: nicht vergleichende Studien mit mindestens 100 Patientinnen und transvaginalem Ultraschallscreening wurden auch berichtet. Da diese Studien von Ihrem Studiendesign her keine Aussage zum Nutzen und Schaden vom Screening verglichen mit keinem Screening erlaubten, wurden ihre Fragestellungen und Ergebnisse summarisch beschrieben.</p>		

Tabelle 4 Fragestellung 6: Nutzen und Schaden eines Ultraschall-Screeningprogrammes für Endometriumkarzinom je nach gewähltem cut-off bei der Bewertung der Dicke des Endometriums bei Frauen mit Lynch Syndrom oder Tamoxifentherapie

Einschlusskriterien		
E1d	Population 3	Frauen mit Lynch Syndrom oder Tamoxifentherapie für Brustkrebs
E2d	Intervention	Ultraschallscreening für Endometriumkarzinom cut-off bei x cm s. Abschnitt 1.2.3 ^a
E3d	Comparator	Ultraschallscreening für Endometriumkarzinom cut-off bei y cm s. Abschnitt 1.2.3 ^a
E4d	Outcomes	Patientenrelevante Outcomes s. Abschnitt 1.2.4
E5d	Studiendesign	RCTs, quasi-randomisierte Studien, prospektive und retrospektive vergleichende Kohorten, nested Case-Control Studien, Case-Control-Studien ^b
<p>a: In Studien mit Patientinnen mit Lynch Syndrom wurde das Screening mit transvaginalem Ultraschall auch in Kombination mit anderen Screeningtests untersucht.</p> <p>b: Nicht vergleichende Studien mit der Intervention wurden auch berichtet. Da diese Studien von Ihrem Studiendesign her keine Aussage zum Nutzen und Schaden vom Screening</p>		

verglichen mit keinem Screening erlaubten, wurden ihre Fragestellungen und Ergebnisse summarisch beschrieben.

1.2.1 Population mit normalem Risiko

Studienpopulationen bei denen keine Selektion der Patientinnen aufgrund der in Abschnitt 1.2.2 genannten Risikofaktoren stattgefunden hat und davon ausgegangen werden konnte, dass die Prävalenz der Risikofaktoren in der Population der normalen Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung entspricht bzw. mindestens 80% der Frauen in der Population keine Risikofaktoren für ein Endometriumkarzinom haben.

1.2.2 Population mit erhöhtem Risiko

Studienpopulationen gelten als Populationen mit erhöhtem Risiko, wenn bei mindestens 80% der eingeschlossenen Patientinnen zumindest einer der folgenden Risikofaktoren vorliegt.

Population 2 entspricht Frauen mit den folgenden Risikofaktoren:

- Polyzystisches Ovarialsyndrom
- Adipositas (BMI > 30)
- Diabetes mellitus
- Östrogen sekretierender Tumor

Population 3, entspricht Frauen mit den folgenden Risikofaktoren:

- Lynch Syndrom
- Tamoxifentherapie für Brustkrebs

1.2.3 Intervention/Comparator

Die untersuchte Intervention war das Screening mit transvaginalem Ultraschall. Studien, in denen der Test erst in zweiter Linie zum Einsatz kam, wurden nicht berücksichtigt.

Für die Fragestellungen 3 und 4 wurde erwartet, dass die Studien untersuchten hatten, ob sich der Nutzen und Schaden des transvaginalen Ultraschalls je nach cut-off für die Dicke des gemessenen Endometriums unterschied bzw. zumindest für einen definierten Cut-off untersucht wurde. Die zu berücksichtigenden Cut-offs waren nicht vordefiniert.

Da auch einarmige Studien berücksichtigt wurden, musste nicht zwingend ein Vergleich mit keinem Screening (Fragestellung 1+2) bzw. einem anderen Cut-off (Fragestellung 3+4) stattgefunden haben.

1.2.4 Endpunkte

Die eingeschlossenen Studien mussten über patientenrelevante Endpunkte wie z.B. Lebensqualität, Kurzzeit-/ Langzeitmorbidity, Rezidivhäufigkeit, krankheitsspezifisches oder Gesamt-Überleben

berichten. Studien, welche z.B. über Detektionsraten oder die diagnostische Güte des Screenings oder nicht patientenrelevante Endpunkte berichteten, wurden ausgeschlossen.

1.2.5 Sprachen

Es wurden Publikationen in den folgenden Sprachen berücksichtigt: Deutsch, Französisch, Englisch, Spanisch und Italienisch.

1.3 Informationssuche

1.3.1 Informationsquellen

Die systematische Suche nach relevanten Studien fand in den folgenden Datenbanken statt:

- Medline (OvidSP)
- Medline In-Process Citations & Daily Update (OvidSP)
- Embase (OvidSP)

1.3.2 Entwicklung der Suchstrategien

Die Literatursuchen basierten auf einer von einer Bibliothekarin anhand der PICO Fragen und entwickelten Suchstrategie, die von den Klinikern der Leitliniengruppe gereviewed wurde. Die detaillierte Suchstrategie finden sich in Appendix 1.

1.4 Selektionsprozess relevanter Studien

Zwei Reviewer führten unabhängig voneinander das Titel-Abstract-Screening durch. Die Volltexte aller potentiell relevanten Referenzen wurden gescreent. Dissens zwischen den Reviewern beim Volltextscreening wurde durch Diskussion aufgelöst.

1.5 Datenextraktion

Die Extraktion der Studiencharakteristika und -ergebnisse der eingeschlossenen Publikationen erfolgte anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen und Evidenztabellen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern, ggf. unter Hinzuziehung einer dritten Person, aufgelöst.

Für die summarische Darstellung der Studien mit einarmigen Studiendesigns, die vom Konzept her nicht der Vergleich verschiedener Interventionen erlauben, erfolgt die Datenextraktion nur durch einen Reviewer.

1.6 Elemente der Datenextraktion

Folgende Daten wurden extrahiert:

- Studiencharakteristika (Studienname, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, Rekrutierung, Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten/ zugeteilten Patientinnen, Studienpopulation (u.a. Alter, Krankheitsstadium), Definition der Interventionen, Endpunkte, Ein- und Ausschlusskriterien)
- Ergebnisse zu den Endpunkten (u.a. Teilnehmerzahl in den Gruppen, Relatives Risiko, Odds Ratio)

Für den Endpunkt Nebenwirkungen wurden generell alle berichteten Nebenwirkungen dargestellt.

1.7 Bewertung des Risikos für Bias

Das Risiko für Bias wäre für vergleichende Studien pro Endpunkt und Studie bewertet worden. Entsprechend dem Cochrane Handbuch wären für RCT insbesondere folgende Aspekte, die das Risiko für Bias beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet worden¹:

Aspekte für die Bewertung des Risikos für Bias:

- Erzeugung der Randomisierung
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Adjustierung für Störgrößen (*bei nicht randomisierten kontrollierten Studien*)
- Verblindung der Patienten
- Verblindung der Behandelnden
- Verblindung der Endpunkterheber
- Datenanalyse (Umsetzung des Intention-to-treat Prinzips bei Endpunkten zur klinischen Effizienz, Umsetzung der „as-treated analysis“ oder wenn nicht erfolgt „per protocol analysis“ bei Endpunkten zu Nebenwirkungen)
- Adäquater Umgang mit fehlenden Daten
- Selektive Berichterstattung
- Andere Aspekte, wie z. B. die Rolle des Fundings

Für jeden der Punkte wäre dabei das Risiko für Bias als „niedrig“, „hoch“ oder „unklar“ eingestuft worden.

Für vergleichende Kohorten wäre das Risiko für Bias anhand des ACROBAT-NRSI-Instrumentes bewertet worden².

1.8 Analyse der Ergebnisse

Bei Vorliegen mehrerer Studien zur gleichen PICO Frage wären die Ergebnisse der Studien vergleichend gegenüber gestellt worden und in Forest Plots dargestellt worden. Für die Bestimmung der Heterogenität wäre das Maß für Inkonsistenz „I²“ und der statistische Test „Cochrane’s Q Test“ benutzt worden¹. Bei vorliegender Heterogenität wären die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt worden. Gegebenenfalls wäre auch untersucht worden, welche Faktoren diese Heterogenität erklären könnten. Dazu wären zusätzliche Analysen in Erwägung gezogen worden, d.h. Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 1.9)

Sofern möglich, wären die Einzelergebnisse unter Annahme des „Random Effect“ Modells in Form von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst worden³. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorgelegen wären, wären diese nach Möglichkeit anhand der vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt worden¹.

Für kontinuierliche Variablen wäre die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert, als Effektmaß eingesetzt worden. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen primär anhand der Odds Ratio durchgeführt. Bei „time to event“ Daten wurden log hazard ratio eingesetzt und falls notwendig log-rank Schätzer zu log hazard ratios umgewandelt.

Für einfachere Analysen wäre die Software Review Manager 5.1 verwendet worden, für komplexere Analysen bzw. bei Meta-Analysen wäre ggf. Stata oder R eingesetzt worden.

1.9 Zusätzliche Analysen

1.9.1 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Ziel wäre insbesondere die Untersuchung des Einflusses von Entscheidungen während des systematischen Reviews (z.B. eingeschlossene Studiendesigns), auf die Effektgrößen gewesen. Für eine Sensitivitätsanalyse hätte man den Einfluss der folgenden Faktoren auf die PICO Fragen untersuchen können:

- Der Einfluss von nicht randomisiert kontrollierten Studien
- Der Einfluss von Studien mit hohem Risiko für Bias z. B. für „performance bias“
- Der Einfluss von Studien mit hergeleiteten oder selber berechneten Effektgrößen oder Streuungsmaßen.
- Der Einfluss von Studien ohne Adjustierung der Effekte für Störgrößen

1.9.2 Subgruppenanalysen

Klinische Faktoren wie z.B. Patientencharakteristika und Unterschiede in der Behandlung können die Therapieeffekte beeinflussen. Wenn möglich wären Subgruppenanalysen durchgeführt worden, um solche möglichen Effektunterschiede aufzudecken.

1.9.3 Publikationsbias

Das Risiko für Pulikationsbias wäre mit Hilfe von Funnel Plots (Streudiagramm) dargestellt worden⁴. Die Auswertung wäre deskriptiv erfolgt (symmetrische Form ja oder nein), bzw. bei mehr als 10 Studien statistisch¹.

1.10 Bewertung der Qualität der Evidenz nach GRADE

Falls mehrere vergleichende Studien zu einer der obigen Fragestellungen gefunden worden wären, wäre die Qualität der Evidenz anhand von GRADE bewertet worden. Die Bewertungsgrundlagen für die Qualität der Evidenz nach GRADE („Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation“) wäre nur kurz dargestellt worden. Eine detaillierte Darstellung von GRADE ist in der Literatur beschrieben⁵⁻²⁰. Die Definition der Qualität der Evidenz findet sich in **Abschnitt 1.10.1**, die Beschreibung der möglichen Einflussfaktoren auf die Qualität der Evidenz in **Abschnitt 1.10.2** und Informationen zur Darstellung der Ergebnisse der Qualitätsbewertung in diese Bericht in **Abschnitt 1.10.3**.

1.10.1 Definition Qualität der Evidenz

Die Qualität der Evidenz entspricht dem Ausmaß unseres Vertrauens in einen Effektschätzer mit dem man eine Empfehlung stützt²¹. Der GRADE Ansatz spezifiziert 4 Kategorien für die Einteilung der Qualität der Evidenz: hohe, moderate, niedrige und sehr niedrige Qualität. Für eine Erläuterung der Kategorien siehe **Tabelle 5**.

Tabelle 5 Kategorien der Qualität der Evidenz²¹

Kategorie	Erläuterung
Hoch	Es ist unwahrscheinlich, dass weitere Forschung das Vertrauen in den beobachteten Behandlungseffekt verändert.
Mittel	Weitere Forschung wird sich vermutlich erheblich auf unser Vertrauen in den beobachteten Behandlungseffekt auswirken. Möglicherweise ändert sich der Behandlungseffekt.
Niedrig	Weitere Forschung wird sich sehr wahrscheinlich auf unser Vertrauen in den beobachteten Behandlungseffekt auswirken. Wahrscheinlich ändert sich der Behandlungseffekt.
Sehr niedrig	Der beobachtete Behandlungseffekt ist mit sehr grosser Unsicherheit behaftet.

1.10.2 Einflussfaktoren auf die Qualität der Evidenz

Bei der Beurteilung der Qualität der Evidenz wären randomisiert-kontrollierte Studien zunächst mit hoher Qualität der Evidenz eingestuft worden. Nicht randomisiert kontrollierten Studien sowie prospektiven, vergleichenden Beobachtungsstudien wären zunächst mit niedriger Qualität der Evidenz eingestuft worden. Diese Bewertung wäre durch verschiedene Faktoren beeinflusst worden (s. **Tabelle 6**). Anhand dieser Faktoren wäre die Qualität der Evidenz herab- aber auch heraufgestuft worden. Das Heraufstufen der Qualiät der Evidenz wäre primär für Beobachtungsstudien relevant gewesen.

Tabelle 6 Einflussfaktoren auf die Qualität der Evidenz

Faktoren, die die Qualität der Evidenz senken können^{9 10 12 13}

- Limitationen im Studiendesign oder der Studiendurchführung
 - Inkonsistenz der Ergebnisse
 - Indirekte Evidenz
 - Unpräzise Ergebnisse
 - Publikationsbias
-

Faktoren, die die Qualität der Evidenz erhöhen können¹⁴

- Ein sehr großer Effekt
- Vorhandensein einer Dosis – Wirkungsbeziehung
- Einfluss von Störgrößen unterschätzen den Effekt eher

1.10.3 Darstellung der Qualität der Evidenz

Die Darstellung der Bewertung der Evidenz hätte die Erstellung von Evidenzprofilen, die tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse (Beurteilung der Qualität der Evidenz für jeden einzelnen Endpunkt) und die Beurteilung der Qualität der Gesamtevidenz beinhaltet. Die Software GRADEpro wäre hierfür verwendet worden.

1.10.3.1 Entwicklung von Evidenzprofilen

Wenn möglich, wäre für jeden Endpunkt einer PICO Frage pro Therapievergleich Evidenzprofile erstellt worden. Diese hätten zum einen die Darstellung der Bewertung der Qualität der Evidenz und zum anderen die Zusammenfassung der Ergebnisse pro Endpunkt enthalten. Tabellarisch wären, wenn möglich, die folgenden Kriterien für die Ergebnisse zur Qualität der Evidenz dargestellt worden: Anzahl der eingeschlossenen Studien, Studiendesign, Vorhandensein von Limitationen in der Studienmethodik, Inkonsistenz der Ergebnisse, indirekte Ergebnisse, Präzision der Ergebnisse, und gegebenenfalls andere Gesichtspunkte. Bei der Zusammenfassung der Ergebnisse wäre die Anzahl der Patientinnen in der Prüf- und Vergleichsintervention, die Effektgröße, sowie die Qualitätsstufe der Evidenz pro Endpunkt und die Wichtigkeit des Endpunkts genannt worden.

Im Ergebnisstil des Evidenzprofils wären, wenn möglich, die Endpunkte, die Event-Rate pro Prüf- und Vergleichsintervention, die Effektgröße, die Anzahl an eingeschlossenen Patientinnen und Studien und die Qualität der Evidenz dargestellt worden.

1.10.4 Beurteilung der Qualität der Gesamtevidenz

Bei diesem Schritt wäre die Qualität der Evidenz pro PICO Frage und Therapievergleich über die verschiedenen Endpunkte hinweg beurteilt worden. Wäre die Qualität der Evidenz für die verschiedenen Endpunkte unterschiedlich gewesen, hätte entsprechend GRADE der kritische Endpunkt mit der schlechtesten Qualität der Evidenz die Gesamtbewertung der Qualität der Evidenz bestimmt.

2 Ergebnisse

2.1 Ergebnisse der Literatursuche

Die systematische Suche in den Datenbanken ergab 554 Referenzen. Nach Entfernung von 99 Duplikaten mit Endnote wurden 455 Titel/Abstracts gescreent. Davon waren 98 Referenzen potentiell relevant und wurden im Volltext gescreent. Die Ergebnisse sind in einem Flussdiagramm in Abbildung 1 dargestellt.

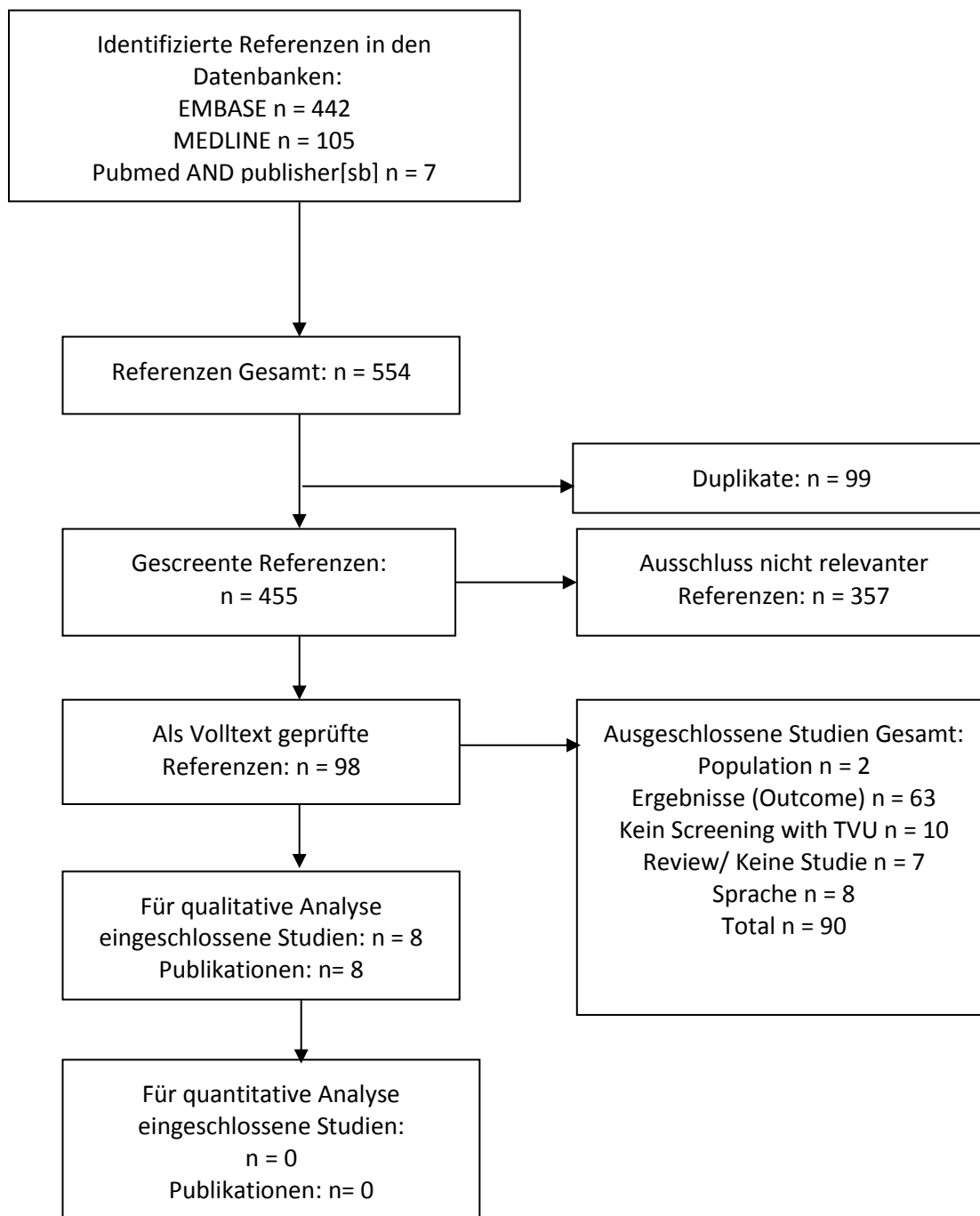


Abbildung 1 Ergebnisse der Literatursuche

2.2 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Im Rahmen der Literatursuche fanden sich keine randomisiert kontrollierten Studien. Es wurden 8 Studien eingeschlossen, die Resultate zu patientenrelevanten Endpunkten berichteten. 1 Studie bei Patientinnen mit normalem Risiko und 7 bei Lynch Syndrom.

Tabelle 7 Eingeschlossene Studien

Screening bei Frauen mit normalem Risiko	
Woolas 2011²²	Woolas R, Talaat A, Anderson M, et al. Significant endometrial pathology detected during a transvaginal ultrasound screening trial for ovarian cancer. <i>Gynecologic Oncology</i> 2011; 120 :S39.
Screening bei Frauen mit Lynch Syndrom	
Douay-Hauser 2014²³	Douay-Hauser NDH, Bats ASB, Bensaid CB, et al. Which strategy for the gynaecological screening in lynch syndrome? a retrospective comparison of clinical examination, transvaginal ultrasound, and diagnostic hysteroscopy. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> 2014; 4 :1520.
Elmasry 2009²⁴	Elmasry K, Davies AJ, Evans DG, et al. Strategies for endometrial screening in the Lynch syndrome population: a patient acceptability study. <i>Familial Cancer</i> 2009; 8 (4):431-9.
Gerritzen 2009²⁵	Gerritzen LH, Hoogerbrugge N, Oei AL, et al. Improvement of endometrial biopsy over transvaginal ultrasound alone for endometrial surveillance in women with Lynch syndrome. <i>Familial Cancer</i> 2009; 8 (4):391-7.
Helder-Woolderink 2013²⁶	Helder-Woolderink JM, Bock De GH, Hollema H, et al. Annual gynaecological surveillance in women with lynch syndrome: What's the additional value of microcurettage? <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> 2011; 3 :S1067.
Järvinen 2009²⁷	Järvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktan-Collan K, et al. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2009; 27 (28):4793-7.
Renkonen-Sinisalo 2006²⁸	Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, et al. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. <i>International Journal of Cancer</i> 2006; 120 (4):821-4.
Wood 2008²⁹	Wood NJ, Munot S, Sheridan E, et al. Does a "one-stop" gynecology screening clinic for women in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families have an impact on their psychological morbidity and perception of health? <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> 2008; 18 (2):279-84.

2.3 Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien

Die meisten eingeschlossenen Studien benannten nicht ihr Studiendesign. Wir haben daher versucht, das Design anhand des beschriebenen Vorgehens abzuleiten.

2.3.1 Charakteristika der Studien mit Frauen mit normalem Risiko

Die nicht vergleichende Studie von **Woolas 2011** schloss 3646 asymptomatische Frauen im Alter von 50-80 für ein jährliches Screening mit Ultraschall des Beckens für Ovarialkarzinome ein. Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob eine Endometriumdicke von ≥ 10 mm im transvaginalen Ultraschall eine frühe Diagnose signifikanter endometrialer Pathologien ermöglicht. Das Screening bestand aus einem jährlichen Ultraschall des Beckens. Alle Frauen mit einer Endometriumdicke von ≥ 10 mm wurden für mindestens 1 Jahr nach dem Scan nachbeobachtet. Untersucht wurde die Häufigkeit an

Endometriumkarzinomen und Hyperplasien, die aufgrund des Screenings oder im Intervall gefunden wurden, sowie die Mortalität aufgrund von Endometriumkarzinomen.

2.3.2 Charakteristika der Studien zu Lynch Syndrom

Die retrospektive, nicht-vergleichende Studie von **Douay-Hauser 2014** untersuchte 157 Patientinnen mit Lynch Syndrom. Ziel der Untersuchung war die Beschreibung eines gynäkologischen Screening bei einer Kohorte Frauen mit Lynch Syndrom. Das Screening bestand in einer jährlichen klinischen Untersuchung, Endometriumbiopsie, transvaginalen Ultraschall und/oder diagnostischer Hysteroskopie. Entsprechend erhielten nicht alle Patientinnen alle Untersuchungen im Rahmen des Screenings. Jegliche Angaben zum geplanten Management je nach Befund fehlen. Die Studie untersuchte die Häufigkeit von Endometriumkarzinom und –hyperplasien sowie über Komplikationen.

Die Querschnittsstudie von **Elmasry 2009** schloss für ein Screening überwiesene Patientinnen ein. Diese Patientinnen hatten ein erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom aufgrund von klinischen, diagnostischen Kriterien oder waren anhand einer Genmutation mit dem Lynch Syndrom diagnostiziert worden. Von den 32 überwiesenen Patientinnen willigten 25 in ein jährliches Screening mit transvaginaler Sonographie, ggf. Hysterosonographie mit Kochsalzlösung, Hysteroskopie und Endometriumbiopsie mittels Pipelle ein. Ziel der Studie war es, die Akzeptanz für die verschiedenen eingesetzten Screeningtests zu untersuchen und ein geeignetes Screeningprotokoll zu etablieren. Patientinnen mit einem auffälligen transvaginalen Ultraschall erhielten zusätzlich eine Hysterosonographie mit Kochsalzlösung. Anschliessend wurden die Patientinnen in einem strukturierten Interview befragt und sollten den Schmerz/ die Unannehmlichkeit anhand einer verbalen 5-Punkte-Skala bewerten.

Die Studie von **Gerritzen 2009** untersuchte weibliche Familienmitglieder, bei denen entweder ein kolorektales Karzinom (oder ein anderer mit HNPCC assoziierter Tumor) vorlag, oder die Verwandte ersten Grades eines Patienten in Familien mit HNPCC waren. Ein Lynch Syndrom (HNPCC) war definiert, als das Vorliegen von positiven, revidierten Amsterdamkriterien und/oder einer nachgewiesenen Mutation in einem der DNA-Mismatch-Reparaturproteine. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit eines jährlichen Screenings zu untersuchen. Screenings fanden generell ab einem Alter von 30 Jahren oder 5 Jahre bevor das erste Familienmitglied mit einem Endometrium- oder Ovarialkarzinom diagnostiziert wurde, statt. Frauen unter 30 wurde eine einmalige Screeninguntersuchung angeboten, mit der Bitte nach ihrem 30igsten Geburtstag wiederzukehren. Folgende Untersuchungen waren Teil der jährlichen Untersuchung: klinische Untersuchung des Beckens, transvaginale Sonographie und Messung des CA 125 Serumspiegels. Ab 2006 kam noch die Mikrokürettage hinzu. Bei der transvaginalen Sonographie wurde eine Endometriumdicke von >4 mm in postmenopausalen Frauen und >12 mm in prämenopausalen Frauen als abnormaler Befund eingestuft. Nach abnormalen Befunden wurden die Patientinnen nach 3 Monaten erneut untersucht, bei hochgradigem Verdacht auf einen malignen Tumor wurden die Patientinnen früher zur Untersuchung eingeladen. Im Fall von (prä-)malignen Tumoren des Uterus wurde den Patientinnen eine Hysterektomie mit bilateraler Salpingo-Oophorektomie empfohlen. Die untersuchten Endpunkte sind Krebsinzidenz, Mortalität verursacht durch Krebs, und Operationen.

Die Kohorte von **Helder-Woolderink 2013** untersuchte 75 Patientinnen, die das Lynch Syndrom hatten oder Verwandte ersten Grades waren mit einem 50%igen Risiko, Trägerinnen für die Mutation eines Lynch Syndroms zu sein. Ziel der Studie war es, den Wert einer zusätzlichen Probenentnahme aus dem Endometrium verglichen mit jährlichem transvaginalen Ultraschallscreening auf (prä-)maligne Läsionen des Endometriums zu untersuchen. In der ersten Studienperiode (2003-2007) wurden Patientinnen jährlich mit transvaginalen Ultraschall und CA 125 Serumspiegeln untersucht. Probenentnahmen aus dem Endometrium, Hysteroskopie und Endometriumbiopsie wurden nur bei symptomatischen Patientinnen oder im Fall eines verdickten Endometriums durchgeführt. In der zweiten Studienperiode (2008-2012) wurden bei den Patientinnen zusätzlich jährlich mittels Pipelle Proben aus dem Endometrium entnommen. Initial erfüllten 98 Patientinnen die Einschlusskriterien. Da bei 18 bereits eine Hysterektomie durchgeführt worden war, wurden 80 tatsächlich gescreent und für 75 lagen genügend Angaben für eine Analyse vor. Das weitere Management je nach Befund wird nur teilweise beschrieben. Die Befunde in den beiden Studienperioden wurden ebenso wie die Häufigkeit von Intervalkarzinomen miteinander verglichen.

Die Studie von **Järvinen 2009** untersuchte 242 asymptomatische Frauen und Männer mit nachgewiesener Mutation, die Mitglieder von Familien mit Lynch Syndrom waren. Die Männer und Frauen erhielten ein Screening mit Kolonoskopie in Intervallen von maximal 3 Jahren und die 103 eingeschlossene Frauen ab 35 ein Screening mittels Endometriumsaugbiopsie und transvaginalen Ultraschall alle 2-3 Jahre. Manche Personen wurden im Rahmen von 2 weiteren Studien (n=73 bzw. n=89) zusätzlich mittels Gastroduodenoskopie gescreent. Als Vergleichsgruppe nahmen sie Familienmitglieder ohne Genmutation. Ziel der Studie war es, den langzeitigen Erfolg für die Prävention von Endometriumkarzinomen in gesunden Teilnehmern mit Lynch Syndrom zu evaluieren. Die Nachbeobachtung bestand in regelmässigen Arztbesuchen. Im Falle von Verzögerungen, wurde mit den Teilnehmern Kontakt aufgenommen. Die Mediane Dauer der Nachbeobachtung lag bei 11 Jahren und 7 Monaten (Range: 9 Jahre bis 14 Jahre und ein Monat) für beide Gruppen.

Die Studie von **Renkonen-Sinisalo 2006** schloss Frauen mit Genmutation für das Lynch Syndrom ein. Für ein Screening in Frage kamen 385 Patientinnen, von denen schlussendlich 175 ein Screening hatten. 138 Patientinnen kamen aufgrund eines Status nach Hysterektomie nicht für ein Screening in Frage. Bei 83 Patientinnen war ein Endometriumkarzinom die Indikation für die Hysterektomie (s. Tabelle 10 für weitere Ausschlussgründe vom Screening). Ziel der Untersuchung war die Beschreibung der Resultate des Screenings bei diesen Patientinnen. Entsprechend der Leitlinie hätten die Frauen alle 2 Jahre einen Ultraschall sowie eine Probeentnahme aus dem Endometrium gehabt. Patientinnen >35 Jahre hätten diese Untersuchung alle 3 Jahre gehabt. Die durchgeführten Untersuchungen im Rahmen des Screenings unterschieden sich jedoch je nach Zentrum (s. Tabelle 8). In den Analysen zur Mortalität wurden nur die gescreenten Patientinnen mit Endometriumkarzinom berücksichtigt. Die Vergleichsgruppe bestand aus den Patientinnen mit Status nach Hysterektomie aufgrund eines Endometriumkarzinom, die aufgrund einer Hysterektomie nicht an dem Screening teilgenommen hatten. Ein standardisiertes Management je nach Befund wird nicht beschrieben.

Die Vorher-Nachher-Studie von **Wood 2008** untersuchte 26 Patientinnen, die für ein gynäkologisches Screening bei Lynch Syndrom überwiesen worden waren. Ziel der Studie war es, einen Einfluss des Screenings auf Angst und Depression sowie die Wahrnehmung der Gesundheit zu untersuchen. Das jährliche Screening bestand aus Hysteroskopie, Endometriumbiopsie, transvaginaler Sonographie und CA 125 Serumspiegel. Die Patientinnen wurden vor dem Screening sowie 3 und 6 Monate

danach mittels Fragebogen (HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale und SF-36: ShortForm36v2) befragt. Die Ergebnisse zu den verschiedenen Zeitpunkten wurden miteinander verglichen und die Ergebnisse mit Ergebnissen aus der Literatur verglichen. Das weitere Management je nach Befund wurde nicht beschrieben. Die untersuchten Studienendpunkte waren Skalen für selbstberichtete Angst, Depression und Gesundheit.

Tabelle 8 Studiencharakteristika

Studien-ID Land	Studiendesign	Studienziel	Einschlusskriterien	Studienpopulation	Screeningmethode(n)	Management je nach Screeningresultat
Screening bei Frauen mit normalem Risiko						
Woolas 2011 Grossbritannien	Nicht-vergleichende Studie Rekrutierungszeitraum: n.b. Setting + Zahl der Zentren: n.b.	„To determine the potential of transvaginal sonogram (TVS) measurement of endometrial thickness (ET) ≥ 10 mm to facilitate the early diagnosis of significant endometrial pathology“	“women 50–80 years of age“	3646 asymptomatische Frauen mit intaktem Uterus Medianes Alter: n.b.	Intervention: Jährliche Sonographie des Beckens für die Detektion von Ovarialkarzinomen Kein Vergleich Cut-off Endometriumdicke: ≥ 10 mm	“Individuals found to have an ET ≥ 10 mm were offered further investigation. All women were followed up for at least one year after their last scan to determine whether endometrial cancer was subsequently diagnosed.“
Screening bei Frauen mit Lynch Syndrom						
Douay-Hauser 2014 Frankreich	Retrospektive, nicht-vergleichende Studie Studiendauer: Aug. 1998 bis Mai 2014 Monozentrisch	„To describe the gynaecological screening of a cohort of women with Lynch Syndrome (LS).“	“Retrospective study of consecutive patients with LS followed [...] in our institution. [...] from the age of 30 years. Patients with history of hysterectomy or refusing the gynaecological screening were not included.“	157 Patientinnen mit erhöhtem Risiko entsprechend Einschlusskriterien Medianes Alter (Range): n.b.	Intervention: Jährliche klinische Untersuchung, Endometriumbiopsie, transvaginale Sonographie und/oder diagnostische Hysteroskopie Keine Vergleichsgruppe Cut-off Endometriumdicke: n.b.	Die mediane Nachbeobachtung betrug 56 Monate.
Elmasry 2009 Grossbritannien	Querschnittsstudie: Zeitraum: n.b., für Screening überwiesene Patientinnen Setting: Tertiäres Überweisungszentrum	“The aim of this pilot study was to assess the acceptability of the offered screening modalities to this particular	“[...] women referred to the unit from the genetic family history clinics for endometrial screening were recruited. They were all Lynch syndrome-associated gene mutation carriers or at high risk of	32 Patientinnen mit erhöhtem Risiko entsprechend Einschlusskriterien Mittleres Alter: 42.2 Jahre (Range 30-63)	Intervention: Jährliche transvaginale Sonographie, Hysterosonographie mit Kochsalzlösung bei ausgewählten Patientinnen, Hysteroskopie und	“In those women in whom there was a suspicion of an abnormality of the endometrium or uterine cavity, a hysterosonogram was also performed.“

Studien-ID Land	Studiendesign	Studienziel	Einschlusskriterien	Studienpopulation	Screeningmethode(n)	Management je nach Screeningresultat
	m für gynäkologische Onkologie Monozentrisch	population, with a view to establishing appropriate screening protocols."	endometrial cancer on the basis of clinical diagnostic criteria [...]"	Gescreent: 25 Patientinnen Mittleres Alter: 43.6 (Range 30-62)	Endometriumbiopsie (Pipelle). Vergleich der Akzeptanz der verschiedenen angewandten Tests im Rahmen des Screenings Cut-off Endometriumdicke: n.b.	
Gerritzen 2009 Niederlande	Studie Januar 1997 bis Februar 2008 Setting: Tertiäres Überweisungszentrum der Radboud University Nijmegen Medical Centre	„The aim of the present study was to evaluate the efficacy of annual gynaecological surveillance in women with HNPCC with regard to endometrial and ovarian carcinoma"	"female members with either colorectal carcinoma (or another HNPCC related carcinoma) or who are first degree member of a cancer patient in families with HNPCC. [...] Primary surveillance was started from the age of 30 or 5 years before the first family member was diagnosed with endometrial or ovarian carcinoma. Women under the age of 30 were offered one single surveillance visit with general information to return for annual surveillance after their 30th anniversary." "Hereditary non polyposis colorectal carcinoma (HNPCC) is defined as positive revised Amsterdam Criteria and/or a proved mutation	100 Patientinnen mit erhöhtem Risiko entsprechend den Einschlusskriterien Medianes Alter: 46 Jahre (Range 23-72)	Intervention: Jährliche klinische Untersuchung des Beckens, transvaginale Sonographie und CA 125 Serumspiegel, ab 2006 zusätzlich Mikrokürettage und falls nicht machbar Hysteroskopie und/oder Kürettage. Kein Vergleich Cut-off Endometriumdicke: 4 mm in postmenopausalen Frauen; 12 mm in prämenopausalen Frauen in der präovulatorischen Phase (CA 125 Cut-off: 35 U/ml)	"In the case of a (pre)malignancy of the uterus hysterectomy and BSO was advised. With respect to the ovaries, in case of an abnormal pelvic examination and/or TVU and/or CA 125, revision after 3 months was advised, unless findings were highly suspicious for a malignancy in which case the patient was asked to return earlier for follow-up or diagnostic surgery such as laparoscopy."

Studien-ID Land	Studiendesign	Studienziel	Einschlusskriterien	Studienpopulation	Screeningmethode(n)	Management je nach Screeningresultat
			in one of the MMR genes."			
Helder-Woolderink 2013 Niederlande	Kohorte Rekrutierung von Jan. 2003 bis Juni 2012 Monozentrisch: Family Cancer Clinic, University Medical Center Groningen	"The aim of the present study is to evaluate the additional value of endometrial sampling to annual TVU as a standard screening procedure in detecting (pre)malignant endometrial lesions in women with LS or first-degree relatives at 50% risk of carrying the LS mutation."	"[...] women with LS or first-degree relatives at 50% risk of carrying the LS mutation were included"	98 Patientinnen ab 30 Jahren mit erhöhtem Risiko entsprechend Einschlusskriterien Gescreent: 80 Patientinnen Gescreent und analysiert: 75 Patientinnen Medianes Alter bei erstem gynäkologischen Screening: 40 Jahre (Range: 23-67)	Intervention: Periode 1 (2003-2007): Jährliche transvaginale Sonographie und CA 125 Serumspiegel Periode 2 (2008-2012): zusätzlich Endometriumbiopsie mit Pipelle Vergleich Periode 1 vs. 2 Cut-off Endometriumdicke: > 4 mm in postmenopausalen Frauen; > 12 mm in prämenopausalen Frauen	Periode 1: "During Period I (2003–2007) annual gynecological screening was performed by TVU and serum CA125 measurement. Endometrial sampling or hysteroscopy and endometrial biopsy was performed only in symptomatic women (irregular, postcoital or postmenopausal bleeding), or in women with increased endometrial thickness on TVU (double layer above 12 mm in premenopausal women, or above 4 mm in postmenopausal women)." Periode 2: "From 2008, when the new Dutch guideline for LS was introduced which recommended annual endometrial sampling (Pipelle®) after TVU as the standard gynecological screening procedure in women with LS, annual endometrial sampling was added to the screening protocol [14]. During Period II (2008–2012), gynecological screening was performed according to this new guideline. If endometrial sampling was too painful or not possible, in case of symptoms or an increased endometrial thickness, a hysteroscopy and curettage under general anesthetics was offered"
Järvinen 2009 Finnland	Studie Rekrutierung von Okt. 1995 bis Dez. 1999 Multizentrisch: 31 Zentren in Finnland	"We evaluated the long-term success in the prevention of CRC and EC in healthy participants with Lynch syndrome who tested positive within the period 1995 to 1999, when mutation testing	"...mutation testing was undertaken for 629 healthy members of 57 Lynch syndrome families with a known underlying mutation. The testing was offered and performed in the context of counseling and a genetic testing program. Participants were considered to be at 50% risk of being	242 Patientinnen und Patienten (Familienmitglieder von Personen mit Lynch Syndrom) mit erhöhtem Risiko: entsprechend Einschlusskriterien davon 50.8% (123/242) Frauen, Medianes Alter (Frauen und Männer,	Intervention: Screening mit Koloskopie mit Intervallen von höchstens 3 Jahren und für Frauen ab 35 Endometrium Saugbiopsie und transvaginalem Ultraschall alle 2-3 Jahre Manche Patienten erhielten zusätzlich ein Screening mittels	Nachbeobachtung: Regelmässige Arztbesuche und Kontaktaufnahme mit den Personen mit Mutationen im Falle von Verzögerungen. Daten zum Überleben und Krebsinzidenz wurden am 1.1.2009 anhand des „Finnish Population Registry“ und „Finnish Cancer Registry“ überprüft. Mediane Dauer der Nachbeobachtung (Männer und Frauen, n=242): 11 Jahre und 7 Monate (Range: 9 Jahre bis 14

Studien-ID Land	Studiendesign	Studienziel	Einschlusskriterien	Studienpopulation	Screeningmethode(n)	Management je nach Screeningresultat
		first began.”	mutation carriers on the basis of pedigree analysis. The 57 families had 14 different mutations, nine in the MLH1 gene and five in the MSH2 gene. ...” “The mutation-positive participants were invited for colonoscopic surveillance at a maximum of 3-year intervals. At a later stage, approximately half of the study participants participated in another research project, receiving aspirin, resistant starch, or placebo, and had examinations biannually. ⁹ For women, endometrial suction biopsy and transvaginal ultrasonography were offered beginning at the age of 35 years; surveillance visits at 2- to 3-year intervals were also recommended.”	n=242): 36 Jahre (Range: 18-72) 103 Frauen wurden für das Endometriumkarzinomscreening eingeschlossen. Vergleich: 367 Familienmitglieder, mit negativem Test für die Mutationen: 171 Männer und 196 Frauen) Medianes Alter: 42 (Range: 18-72)	Gastroduodenoskopie (2 Studien, n= 73, n=89) Vergleichsgruppe: Familienmitglieder ohne Genmutation Cut-off Endometriumdicke: n.b.	Jahre und ein Monat), bzw. mindestens 10 Jahre für beide Gruppen, entsprechend 2536 Patientenjahre für die Interventionsgruppe, 4151 Patientenjahre für die Vergleichsgruppe.
Renkonen-Sinisalo 2006 Finnland	Studie Rekrutierung von Okt. 1995 bis Mai 2005 Multizentrisch: 28 finnische Krankenhäuser	“This present report describes the results of endometrial cancer screening in the Finnish HNPCC registry with 385 mutation-positive	“ [...]female mutation carriers [...].They represent 103 families with 32 different mutations”	385 Patientinnen mit erhöhtem Risiko: mit HNPCC (Lynch Syndrom)-assoziierte Genmutation davon: 1. Gescreente Patientinnen: 175,	Intervention entsprechend Leitlinie: alle 2 Jahre Ultraschall und Probenentnahme aus dem Endometrium für 30-35-jährige Frauen, alle 3 Jahre für Frauen > 35 Jahre	N.b. Methode zur Nachbeobachtung: n.b., Studie basierend auf Krankenakten und Daten aus dem finnischen Bevölkerungs- und Krebsregister Mediane Dauer der Nachbeobachtung Screeninggruppe:

Studien-ID Land	Studiendesign	Studienziel	Einschlusskriterien	Studienpopulation	Screeningmethode(n)	Management je nach Screeningresultat
		women from 103 HNPCC families over a 10-year period."		<p>Medianes Alter: 52 Jahre (Rang: 36-71)</p> <p>2. Vergleichsgruppe: 83 Patientinnen mit Hysterektomie aufgrund von Endometriumkarzinom</p> <p>Medianes Alter der Vergleichsgruppe: 50 Jahre (Range: 27-85)</p>	<p>Untersuchungen pro Konsultation/ Kontrolle variierte de facto jedoch je nach Zentrum:</p> <p>Klinische Untersuchung: jede Konsultation Transvaginaler Ultraschall: 94% (476/503)</p> <p>Intrauterine Biopsie (unterschiedliche Verfahren, z.B. Pipelle, Vabra, Endobrush): 74%(382x)^a</p> <p>CA 125: 28% /144/503</p> <p>TATI 14%(69/503)</p> <p>Vergleich: Kein Screening</p> <p>Cut-off Endometriumdicke: n.b.</p>	<p>3.7 Jahre (Range: 0-13) (759 Patientenjahre)</p> <p>Diagnosestellung und Behandlungszeitraum: 1996-2004</p> <p>Mediane Dauer der Nachbeobachtung der Vergleichsgruppe: 13.7 Jahre (Range: 0-42)</p> <p>Diagnosestellung und Behandlungszeitraum: 1963-2004</p>
Wood 2008 Grossbritannien	<p>Vorher-Nachher-Studie</p> <p>Rekrutierung: Dez. 2002 bis Mai 2004</p> <p>Monozentrisch: Krankenhaus</p>	„This study assesses the impact of screening for gynecological cancer on self-reported symptoms of anxiety, depression, and perceptions of health.“	“ [...] those women who were known mutation carriers and those who met the clinical criteria defining HNPCC (Amsterdam Criteria II). Obligate carriers and first degree relatives of all those identified were also included. Women over 25 years old were offered annual screening [...]”	<p>26 Patientinnen mit erhöhtem Risiko entsprechend den Einschlusskriterien, Identifikation und Überweisung durch regionale Abteilung für klinische Genetik</p> <p>Alter Antwortende: 41.3 (37.2-45.3)</p> <p>Nicht-Antwortende: 43.6 (38.8-48.5)</p>	<p>Intervention: Jährliches Screening mit Hysteroskopie, Endometriumbiopsie, transvaginaler Sonographie und CA 125 Serumspiegel</p> <p>Historischer Vergleich mit Daten aus anderen Studien</p> <p>Cut-off Endometriumdicke: n.b.</p>	n.b.
<p>a: Im Volltext heisst es 382 Biopsien bei 503 Konsultationen, wären das gerundet 76% - unklar wo genau der Fehler liegt.</p> <p>b: Im Abstract nicht eindeutig beschrieben, aber wir gehen davon aus, dass hiermit ein transvaginaler Ultraschall gemeint ist.</p>						

Studien-ID Land	Studiendesign	Studienziel	Einschlusskriterien	Studienpopulation	Screeningmethode(n)	Management je nach Screeningresultat
Abkürzungen: ET: Endometrial thickness N.b.: nicht berichtet IQR: Interquartilsabstand HNPCC: hereditary non polyposis colorectal carcinoma LS: Lynch Syndrom TVU: transvaginal Ultrasonography						

2.4 Ergebnisse der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

2.4.1 Screening bei Frauen mit normalem Risiko

Die Studie von **Woolas 2011** untersuchte 3646 asymptotische Frauen mit intaktem Uterus in einem jährlichen Screeningprogramm mit transvaginalem Ultraschall. Das Screeningprogramm lief über 8 Jahre und die Frauen hatten im Durchschnitt 5.5 Screeninguntersuchungen (Gesamtzahl: 19866). 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 Endometriumkarzinom und bei 0.4% (1/250) eine schwere atypische Hyperplasie. Bei den Frauen mit einer Endometriumdicke < 10 mm fand sich im weiteren Verlauf bei 0.1% (5/3396) ein Endometriumkarzinom und bei 0.4% (2/3396) eine einfache atypische Hyperplasie. Bei 2 dieser 7 Pathologien fand sich der Befund im Interall, wobei die Autoren nicht beschreiben, ob es sich hierbei um Hyperplasien und/oder Karzinome handelt. Die krankheitsspezifische Mortalität aufgrund eines Endometriumkarzinoms betrug 0% (0/3646).

Tabelle 9: Studienergebnisse: Screening bei Frauen mit normalem Risiko

Studien-ID	Screening	Ergebnisse Screening – Endometriumkarzinom	Ergebnisse des Screenings – Andere Malignome	Behandlung bei positiven Befunden	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Woolas 2011	<p>Dauer des Screeningprogramms: 8 Jahre (Range: n.b.)</p> <p>Mittlere Anzahl der Screeninguntersuchungen: 5.5</p> <p>Studienabbruch: n.b.</p>	<p>Endometrium ≥ 10mm: Endometriumkarzinome: 7.2% (18/250) Schwere atypische Hyperplasien: 0.4% (1/250) FIGO: n.b.</p> <p>Endometrium < 10: Endometriumkarzinome: 0.1% (5/3396) Einfache atypische Hyperplasien: 0.05% (2/3396) FIGO: n.b. Intervall-Endometriumkarzinom/-hyperplasien: 2/7</p> <p>Sensitivität: n.b. Spezifität: n.b. PPV: 7.5%</p>	<p>Karzinom gesamt: n.b.</p> <p>Intervallkrebs: n.b.</p> <p>Sensitivität: n.b. Spezifität: n.b.</p>	<p>Hysterektomie: n.b.</p> <p>Operationen Gesamt: n.b.</p>	<p>Mortalität Endometriumkarzinom: 0% (0/3646)</p>
<p>n.b.: nicht berichtet PPV: positive predictive value</p>					

2.4.2 Screening bei Frauen mit Lynch Syndrom

Die retrospektive, nicht-vergleichende Studie von **Douay-Hauser 2014** schloss 157 Frauen mit Lynch Syndrom ein, die im Durchschnitt drei Screeninguntersuchungen erhielten. Bei 3.8% (6/157) der Patientinnen fanden sich Endometriumkarzinome, davon fanden sich 4 nicht aufgrund des Screenings: ein Karzinom trat im Intervall zwischen den einjährigen Screeninguntersuchungen auf, eine Patientin war zum Zeitpunkt des Screenings bereits symptomatisch und zwei Patientinnen präsentierten sich mit post-menopausalen Blutungen bei einem fünfjährigem, unterbrochenen Follow-up. Im Rahmen des Screenings mit 504 Screeningvisiten mit traten keine Komplikationen auf.

Die Querschnittstudie von **Elmasry 2009** untersuchte die Akzeptanz verschiedener Screeningtests bei 25 Patientinnen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom aufgrund klinisch, diagnostischer Kriterien oder mit anhand einer Genmutation nachgewiesenem Lynch Syndrom. Die Patientinnen wurden mit transvaginalem Ultraschall, sowie je nach Befunde mit Hysterosonographie, Hysteroskopie und Endometriumbiopsie (Pipelle) untersucht. Nicht alle Patientinnen erhielten alle Untersuchungen (s. Ergebnisse). Bei einer postmenopausalen Patientin konnte der Uterus im transvaginalen Ultraschall nicht dargestellt werden. Zwei Patientinnen lehnten eine Hysteroskopie ab und bei 4 Patientinnen musste die Hysteroskopie abgebrochen werden. In 4 Fällen mit Atrophie des Endometriums liess sich mittels Biopsie (Pipelle), kein Material gewinnen und in einem Fall wurde die Untersuchung nicht toleriert (s. auch Tabelle 10). Es fanden sich keine Endometriumkarzinome beim Screening. Beim transvaginalen Ultraschall lag der mittlere Schmerzscore bei 1.1, dies war statistisch signifikant niedriger (<0.01) als bei der Hysteroskopie (Mittlerer Score 3.9) oder bei der Pipelle Biopsie (Mittlerer Score 3.3). 20 von 24 Patientinnen wählten transvaginalen Ultraschall als die bevorzugte Methode, falls alle Methoden Pathologien gleich gut detektieren.

Die Studie von **Gerritzen 2009** schloss 100 Frauen mit Lynch Syndrom oder Frauen, die Verwandte ersten Grades eines Patientinnen mit Lynch Syndrom waren, ein. Die 100 Patientinnen hatten 285 Screeninguntersuchungen, wobei zum Zeitpunkt der Analyse 46 Patientinnen aus diversen Gründen nicht mehr am Screening teilgenommen haben. Die häufigsten Gründe waren Status nach mit bilateraler Salpingo-oophorektomie (17 Patientinnen) und Loss-to-follow-up (12 Patientinnen, s. auch Tabelle 8). Die mediane Nachbeobachtungsdauer war ein Jahr (Range: 0-15). Bei 3/100 Patientinnen wurde ein Endometriumkarzinom diagnostiziert (zwei Endometriumkarzinome in der Gruppe ohne Mikrokürettage als Teil des Screenings, ein Endometriumkarzinom in der Gruppe mit Mikrokürettage als Teil des Screenings), Intervallkarzinome traten nicht auf. Beim Screening **ohne** Mikrokürettage fand sich ein (Prä-) Malignom bei 1.4% der Screenings, beim Screening **mit** Mikrokürettage bei 6.3% der Screenings (statistisch signifikanter Unterschied). Keine der drei Patientinnen mit Endometriumkarzinom verstarb und die Patientinnen waren nach einer Nachbeobachtungsdauer von 8, 11 und 21 Monaten rezidivfrei.

Die Kohorte von **Helder-Woolderink 2013** verglich die Häufigkeit von Befunden in einem jährlichen Screeningprogramm mit transvaginalem Ultraschall und Serumspiegeln für CA 125 (Periode 1) mit einem Screeningprogramm bei dem zusätzlich jährlich eine Endometriumbiopsie mittels Pipelle entnommen wurde (Periode 2). Die mediane Dauer des Screeningprogramms betrug 36 Monate (Range 1-60) für Periode 1 und schloss 44 Patientinnen ein bzw. 28 Monate (Range 2-51) für Periode

2 mit 63 Patientinnen. Für beide Perioden zusammen ergab sich eine Beobachtungsdauer von 333 Patientenjahren. Es fanden sich ein Endometriumkarzinom und 5 Hyperplasien in der Screeningperiode ohne Endometriumbiopsie (Periode 1) und kein Endometriumkarzinom und 2 Hyperplasien während Periode 2. Keine der bei dem umfangreicheren Screening detektierten Läsionen (Hyperplasien) wäre ohne Endometriumbiopsie verpasst worden. Im Verlauf der Studie sind keine Patientinnen einem Endometriumkarzinom verstorben.

Die Studie von **Järvinen 2009** verglich ein Screeningprogramm bei Personen mit Genmutation für das Lynch Syndrom mit keinem Screening bei anderen Familienmitgliedern aus Familien mit Lynch Syndrom, die jedoch keine Mutation hatten. 103 Frauen erhielten ein Screening für Endometriumkarzinom, was bei 19 von ihnen auftrat (Häufigkeit: 18%), davon waren 3 Intervallkarzinome. Bei der Vergleichsgruppe trat nur bei 0.3% (1/367) der Frauen ein Endometriumkarzinom auf. In keiner der beiden Gruppen gab es Todesfälle aufgrund des Endometriumkarzinoms. Die Häufigkeit aller malignen Tumore war deutlich höher in der Gesamtpopulation (Männer und Frauen) mit Genmutation verglichen mit der Gesamtpopulation ohne Genmutation: RR: 5.80 (95% CI: 3.43-9.50, $p < 0.00001$), für die Gesamtmortalität fand sich jedoch kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen RR 1.26 (95% CI: 0.82-6.31, $p = 0.104$).

Die Studie von **Renkonen-Sinisalo 2006** schloss Frauen mit Genmutation für das Lynch Syndrom ein, die im Rahmen eines genetischen Testing im Zeitraum von 1996 bis 2005 getestet worden waren. Für ein Screening in Frage kamen 385 Patientinnen, von denen schlussendlich 175 ein Screening hatten und 138 aufgrund eines Status nach Hysterektomie für ein Screening nicht in Frage kamen. Bei 8% (14/175) Frauen im Screeningprogramm entwickelte sich im Verlauf ein Endometriumkarzinom, davon waren 3 Endometriumkarzinome Intervallkarzinome. Nur 4 (29%) Endometriumkarzinome wurden anhand von transvaginalem Ultraschall diagnostiziert. Bei 83/138 Frauen war ein Endometriumkarzinom die Indikation für die Hysterektomie. Der Diagnose und Behandlungszeitraum für Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die im Screeningprogramm waren, lag zwischen 1996-2004 und für die, die nicht in einem Screeningprogramm waren, lag er zwischen 1963 und 2004. Die Autoren verglichen die Verteilung der Tumorstadien der Endometriumkarzinome von den Patientinnen im Screeningprogramm mit denen mit Status nach Hysterektomie bei Endometriumkarzinom und meinten, dass die nicht gescreenten Patientinnen tendenziell Tumoren in einem späteren Stadium hätten. Der Pearson Chi-Quadrat-Test war jedoch nicht signifikant. Die Studie verglich die Mortalität für die Patientinnen mit Endometriumkarzinom, nicht für die gesamte gescreente bzw nicht-gescreente Population. In der Screeninggruppe lag die Mortalität aufgrund des Endometriumkarzinoms bei 0% (0/14), bei den nicht gescreenten Patientinnen mit Endometriumkarzinom bei 7.2% (6/83). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p = 0.4$, log rank-Test).

Die Studie von **Wood 2008** untersuchte den Einfluss des Screenings auf Angst, Depression und Einschätzung der Gesundheit im Verlauf und im Vergleich zu Ergebnissen in der Literatur. Von den eingeschlossenen Die Fragebögen wurden von 58% (15/25) aller Patientinnen für alle drei Zeitpunkte beantwortet. Von den 10 Patientinnen mit falsch positiven Befunden beantworteten 6 alle Fragebögen. In den Methoden wird beschrieben, dass die gepaarten HADS und SV-36v2 Scores mit dem gepaarten t-Test untersucht wurden. P-Werte werden jedoch nicht berichtet. Die Autoren berichten, dass sie subjektiv keinen Unterschied zwischen den Baseline Scores der Patientinnen und Ergebnissen aus der Literatur zu Frauen, mit Interventionen für benigne Erkrankungen, oder Frauen, die zu einer onkologischen Sprechstunde kamen fanden. Falsch positive Befunde hätten keinen

signifikanten Einfluss auf Angst und Depression gehabt. Für SF36v2 berichten die Autoren, dass sich trotz eines Trends für eine Reduktion der Scores keine signifikante Änderung in den Unterskalen im Verlauf der Zeit gefunden hätte. In Tabelle 10 sind die numerischen Ergebnisse aus der Studie aufgeführt. Für die historischen Vergleiche sind nur die Ergebnisse der genannten Studie zur Allgemeinbevölkerung zitiert. Die Autoren zitieren eine Reihe weiterer Studien: für die Ergebnisse wird auf die Originalpublikation verwiesen.

Tabelle 10 Studienergebnisse: Screening bei Frauen mit Lynch Syndrom

Studien-ID	Screening	Ergebnisse Screening – Endometriumkarzinom	Ergebnisse des Screenings – Andere Malignome	Behandlung bei positiven Befunden	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Douay-Hauser 2014	<p>Mediane Screeningdauer: n.b.</p> <p>Mittlere Anzahl der Screeninguntersuchungen: 3 pro Patientin</p> <p>Studienabbruch: n.b.</p>	<p>Endometriumkarzinome gesamt: 3.8% (6/157) FIGO: n.b. Atypische Hyperplasien 0% (0/157)</p> <p>Intervall-Endometriumkarzinom: 4 FIGO I-IV: n.b.</p> <p>Sensitivität: n.b. Spezifität: n.b.</p>	<p>Karzinom gesamt: n.b. FIGO: n.b.</p> <p>Intervallkrebs: n = 0 FIGO: n.b.</p> <p>Sensitivität: n.b. Spezifität: n.b.</p>	<p>Hysterektomie: 1.3% (2/157)</p> <p>Operationen gesamt: 67.5% (106/157): davon 75 operative Hysteroskopien, 31 prophylaktische Operationen</p>	<p>Die 504 Screeningvisiten beinhalteten: Klinische Untersuchungen: 504 Endometriumbiopsien: 380 transvaginalen Ultraschall: 410 Diagnostische Hysteroskopien: 381</p> <p>Es gab keine gemeldeten Komplikationen im Verlauf des Screenings.</p>
Elmasry 2009	<p>Mediane Screeningdauer: n.b.</p> <p>Mittlere Anzahl der Screeninguntersuchungen: 1 pro Patientin</p> <p>Gründe für kein Screening: Gewünschte Schwangerschaft: 3 Administrative Gründe: 2 IUCD-Entfernung unter Anästhesie kombiniert mit Hysteroskopie: 1</p> <p>Transvaginaler US: 1x Uterus nicht darstellbar</p> <p>Hysteroskopie: 2x abgelehnt</p> <p>Abbruch der Hysteroskopie:</p>	<p>Endometriumkarzinome gesamt: 0% (0/25) Endometriumhyperplasien: 0% (0/25) FIGO: n.b.</p> <p>Intervall-Endometriumkarzinom: n.b. FIGO I-IV: n.b.</p> <p>Sensitivität: n.b. Spezifität: n.b.</p>	<p>Karzinom gesamt: n.b. FIGO: n.b.</p> <p>Intervallkrebs: n.b. FIGO: n.b.</p> <p>Sensitivität: n.b. Spezifität: n.b.</p>	<p>Hysterektomie: 4 % (1/25) bei komplexer atypischer Hyperplasie</p> <p>Operationen gesamt: n.b.</p>	<p>Mittlerer Schmerzscore: (n) Transvaginaler Scan: 1.1 (24) Hysterosonographie mit Kochsalzlösung: 1.7 (4) Hysteroskopie: 3.9 (21) Pipelle Biopsie 3.3 (23)</p> <p>Statistisch signifikant weniger Beschwerden bei transvaginaler Ultraschall (p<0.01) vs. Pipelle Biopsie oder Hysteroskopie. Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pipelle Biopsie und Hysteroskopie. 20 von 24 Patientinnen wählten transvaginalen Ultraschall als die bevorzugte Methode, falls alle Methoden Pathologien gleich gut detektieren.</p>

Studien-ID	Screening	Ergebnisse Screening – Endometriumkarzinom	Ergebnisse des Screenings – Andere Malignome	Behandlung bei positiven Befunden	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
	<p>4/23 (2x Aufgrund von Angst und Schmerzen, 1x Stenose der Zervix, 1x St. n. Endometrialer Resektion)</p> <p>Pipelle Endometriumkarzinombiopsie: Kein Material bei Endometriomatrophie 4x, nicht toleriert: 1x</p>				
Gerritzen 2009	<p>Mediane Dauer: 1 Jahr (Range: 0-15)</p> <p>Mediane Anzahl der Screeninguntersuchungen: 1 (Range: 1-16) pro Patientin</p> <p>Gründe für Austritte aus dem Screening: Hysterektomie mit bilateraler Salpingo-oophorektomie: 17 Screening irgendwo anders: 7 Loss-to-follow-up: 12 Keine Carrier des Gens: 5 Alter < 30: 4 Wunsch der Patientin: 1</p>	<p>Endometriumkarzinome gesamt: 3% (3/100) Endometriumhyperplasien: 4% (4/100) FIGO: n.b.</p> <p>Intervall-Endometriumkarzinom: 0% (0/100) FIGO I-IV: n.b.</p> <p>Sensitivität: n.b. Spezifität: n.b. Screening ohne Mikrokürettage: 3 (Prä-) Malignome identifiziert (1.4% der Screenings) Screening mit Mikrokürettage: 3 (Prä-) Malignome (6.3% der Screenings, stat. sign. Unterschied)</p>	<p>Karzinom gesamt: n.b.% (mindestens 3 kolorektale Karzinome) Malignome des Ovars: 3% (3/100, 1 Ovarialkarzinom, 1 Teratom, 1 grenzwertiges Malignom)</p> <p>FIGO: n.b.</p> <p>Intervallkrebs: n = 0 FIGO: n.b.</p> <p>Sensitivität: n.b. Spezifität: n.b.</p>	<p>Hysterektomie: 17% (17/100 davon 6 prophylaktisch oder bei OP eines kolorektalen Karzinoms)</p> <p>Operationen gesamt: 17% (17/100)</p>	<p>Mortalität Endometriumkarzinom: 0% Rezidivfrei: 3/3 (Dauer der Nachbeobachtung: 8, 11 bzw. 21 Monate)</p> <p>Mortalität Ovarialkarzinom: 1% (1/100)</p> <p>Mortalität Kolorektalkarzinom: 2% (2/100)</p>

Studien-ID	Screening	Ergebnisse Screening – Endometriumkarzinom	Ergebnisse des Screenings – Andere Malignome	Behandlung bei positiven Befunden	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Helder-Woolderink 2013	<p>Methode zur Nachbeobachtung: n.b.</p> <p>Periode 1 (2003-2007): Mediane Screeningdauer: 36 Monate (Range: 1-60) Mittlere Anzahl der Screeninguntersuchungen: 3 (1-6) pro Patientin</p> <p>Periode 2 (2008-2012): Mediane Screeningdauer: 28 Monate (Range: 2-51)</p> <p>Mittlere Anzahl der Screeninguntersuchungen: 2 (1-3) pro Patientin</p> <p>Ausschlussgründe bevor Screening: Hysterektomie vor 2003: 18 Ungenügend klinische Informationen vorhanden: 5</p>	<p>Periode 1 (2003-2007): Endometriumkarzinome gesamt: 2.3% (1/44) FIGO I: 1</p> <p>Endometriumhyperplasien: 9% (4/44)</p> <p>Periode 2 (2008-2012): Endometriumkarzinom: 0% Endometriumhyperplasien: 3% (2/63)</p> <p>Intervall-Endometriumkarzinom: 0% (0/75)</p> <p>Sensitivität: n.b. Spezifität: n.b.</p>	<p>Karzinom gesamt: 2.7% (2/75) FIGO: n.b.</p> <p>Intervallkrebs: n = 2.7 (2/75) FIGO: n.b.</p> <p>Sensitivität: n.b. Spezifität: n.b.</p>	<p>Hysterektomie: n.b.</p> <p>Operationen Gesamt: 10.7% (8/75)</p>	<p>Mortalität Endometriumkarzinom: 0%</p>
Järvinen 2009	<p>Mittlere Anzahl der Screeninguntersuchungen: n.b.</p> <p>Ausschlussgründe generell: Symptome, vor Vorliegen Testresultate: Kolorektalkarzinom: 3 Endometriumkarzinom: 1</p>	<p>Endometriumkarzinome gesamt: 18% (19/103 Frauen mit Genmutation) FIGO I: 12 FIGO II: 2 FIGO III: 2 Endometriumhyperplasien: mindestens 1.9% (2/103)</p>	<p>Ovarialkarzinome gesamt: 2.9% (12/103 Frauen mit Genmutation) FIGO I: 2 FIGO II: 1</p> <p>Intervall-Ovarialkarzinome:</p>	<p>Hysterektomie (prophylaktisch): 46.6% (48/103 Frauen mit Genmutation)</p> <p>Operation Gesamt: n.b.</p>	<p>Mortalität aufgrund Endometriumkarzinom: Frauen mit Genmutation: 0% (0/103)</p> <p>Frauen mit Endometriumkarzinom: 0% (0/19, Mediane Dauer der Nachbeobachtung: 8 Jahre)</p>

Studien-ID	Screening	Ergebnisse Screening – Endometriumkarzinom	Ergebnisse des Screenings – Andere Malignome	Behandlung bei positiven Befunden	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
	<p>Alter > 72: 16 mutationnegative Personen, die älter als die älteste Person mit Mutation waren.</p> <p>Ausschlussgründe nur für Screening für Endometriumkarzinom: St.n. Hysterektomie: 12 Todesfall kurz nach Testdurchführung: 1 < 35 Jahre: 7 Nicht-Erscheinen der Patientinnen: 3</p>	<p>Intervall-Endometriumkarzinom: 2.9% (3/103 Frauen mit Genmutation) FIGO I: 3</p> <p>Genmutation negative Familienmitglieder ohne Screening: 0.3% (1/367)</p> <p>Sensitivität: n.b. Spezifität: n.b.</p>	<p>2.9% (6/103 Frauen mit Genmutation) FIGO I: 2 FIGO III: 1</p> <p>Sensitivität: n.b. Spezifität: n.b.</p> <p>Häufigkeit aller Karzinome Frauen und Männer mit Genmutation: 26.8% (65/242) Verglichen mit Frauen und Männern ohne Genmutation: RR: 5.80 (95% CI: 3.43-9.50, p<0.00001)</p> <p>Screening mittels Gastroduodenoskopie: keine zusätzlichen Tumore gefunden</p>		<p>(Range: 5 Monate - 11.5 Jahre)</p> <p>Mortalität aufgrund Ovarialkarzinom: Frauen mit Genmutation: 0% (0/103)</p> <p>Frauen mit Ovarialkarzinom: 0% (0/12) Mediane Dauer der Nachbeobachtung: 2 Jahre (Range: 4 Monate bis 11.5 Jahre)</p> <p>Gesamt mortalität (alle Todesursachen): Gesamtpopulation mit Genmutation: 6.2% (15/242)</p> <p>Gesamtpopulation ohne Genmutation: 4.9% (18/367)</p>
Renkonen-Sinialo 2006	<p>Mediane Screeningdauer: 3.7 Jahre (Range: 0-13) Mittlere Anzahl der Screeninguntersuchungen: n.b.</p> <p>Ausschluss vom Screening: St.n. Hysterektomie: 138 Verweigert Screening: 6 Noch nicht im Screening: 6</p>	<p>Endometriumkarzinome gesamt: 8% (14/175) FIGO IA: 6 FIGO IB: 6 FIGO IIB: 1 FIGO IIIA: 1 4/11 Endometriumkarzinome durch transvaginalen Ultraschall entdeckt</p>	<p>Ovarialkarzinome gesamt: 4% (4/175) FIGO identisch mit Intervallkarzinomen</p> <p>Intervall-Ovarialkarzinome: 2.3% (4/175) FIGO I: 3 FIGO III: 1</p>	<p>Hysterektomie: 33.7% (59/175) prophylaktische Hysterektomie: 43</p> <p>Operation Gesamt: n.b.</p>	<p>Zeitpunkt der Datenerhebung September 2005 aus dem Sterberegister</p> <p>Mortalität Endometriumkarzinom in Screeninggruppe: 0% (0/14)</p> <p>Mittlere Dauer der Nachbeobachtung: 5 Jahre</p>

Studien-ID	Screening	Ergebnisse Screening – Endometriumkarzinom	Ergebnisse des Screenings – Andere Malignome	Behandlung bei positiven Befunden	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
	Jünger als 35 Jahre: 48 Lebt im Ausland: 12	Endometriumhyperplasien: 6.9% (12/175) davon 9 nach prophylaktischer Hysterektomie bestätigt Intervall-Endometriumkarzinom: 1.7% (3/175) FIGO I: 3 Vergleichsgruppe: Endometriumkarzinome: 83 FIGO IA: 27 FIGO IB: 32 FIGO IC: 8 FIGO IIA: 1 FIGO IIB: 1 FIGO IIIA: 4 FIGO IIIC: 7 FIGO IVB: 2 Unbekannt: 1 Pearson Chi-Quadrat Test für Tumorstadium: 0.67 Sensitivität: n.b. Spezifität: n.b.	Sensitivität: n.b. Spezifität: n.b.		(Range: 1-9) Mortalität Endometriumkarzinom Vergleichsgruppe: 7.2% (6/83) Mediane Dauer der Nachbeobachtung: 13.7 Jahre (0-42). (p=0.4, log rank)
Wood 2008	Mediane Screeningdauer: n.b. Mediane Dauer: n.b. Umfragebeteiligung: 58% (15/26) der gescreenten Frauen und 60% (6/10) aller falsch positiven Frauen	Endometriumkarzinome: 0% (0/26) Intervall-Endometriumkarzinom: n.b. Sensitivität: n.b.	Karzinom gesamt: n.b. Intervallkrebs: n.b. Sensitivität: n.b. Spezifität: n.b.	Hysterektomie: n.b. Operation Gesamt: n.b.	HADS anxiety ^a : Baseline: 7.7 (5.1-10.3) 3 Monate: 7.5 (4.8-10.4) 6 Monate: 7.3 (4.3-10.4) HADS Depression ^a Baseline: 3.6 (0.8-6.4)

Studien-ID	Screening	Ergebnisse Screening – Endometriumkarzinom	Ergebnisse des Screenings – Andere Malignome	Behandlung bei positiven Befunden	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
	beantworteten die Fragebögen vor Screening nach (Baseline), 3 und 6 Monaten.	Spezifität: n.b. 10 Patientinnen waren falsch positiv			<p>3 Monate: 3.6 (0.6-6.6) 6 Monate: 2.7 (0.9-4.4)</p> <p>SF-36 Physical Subscale^a Baseline: 50.8 (45.6-56.0) 3 Monate: 46.6 (39.0-54.3) 6 Monate: 47.3 (39.0-55.6)</p> <p>SF-36 Mental Subscale^a Baseline 52.9 (47.7-58.1) 3 Monate: 53.1 (46.8-59.3) 6 Monate: 50.8 (45.1-56.4)</p> <p>Allgemeinbevölkerung (Spinhoven et al. 1997): HADS Anxiety: 5.1 (SD: 3.6) HADS Depression: 3.4 (SD 3.3)</p> <p>HADS^a Falsch positive Gruppe: Baseline: 9.9 (-0.4-20.1) 3 Monate: 9.0 (-0.9-18.9) 6 Monate: 8.6 (0.8-16.36) Nichtfalsch positive Gruppe: Baseline: 12.7 (4.7-20.7) 3 Monate: 14.0 (4.3-23.7) 6 Monate: 11.3 (3.0-19.6)</p>
<p>a: Mittelwert (95% CI) HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale HNPCC: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer n.b.: nicht berichtet</p>					

Studien-ID	Screening	Ergebnisse Screening – Endometriumkarzinom	Ergebnisse des Screenings – Andere Malignome	Behandlung bei positiven Befunden	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
SF-36: ShortForm36 Fragebogen stat. sign.: statistisch signifikant					

3 Diskussion

3.1 Allgemeines

Ziel dieses systematischen Reviews war es, die Evidenz der letzten zehn Jahre zum Screening nach Endometriumkarzinomen mit transvaginalem Ultraschall systematisch zu erfassen. Frühere Evidenz sollte nicht gesucht werden, da davon ausgegangen wird, dass sich zum einen auch da wenig Evidenz finden wird und sich das Management und die Behandlung des Endometriumkarzinoms seither zu sehr verändert haben.

Es fand sich nur sehr wenig Evidenz zu den untersuchten Fragestellungen. Viele der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte, wurden in den Studien nur als Zusatzinformation berichtet und standen nicht im Zentrum der Studienfragestellung. Nur eine Studie (**Woolas 2011**) berichtete über patientenrelevante Endpunkte für ein Screening mit transvaginalem Ultraschall bei Frauen mit normalem Risiko für ein Endometriumkarzinom bzw. Frauen aus der Allgemeinbevölkerung.

Es gab 7 Studien, welche Screeningprogramme inklusive transvaginalem Ultraschall bei Frauen aus Familien mit Lynch Syndrom untersuchten (**Elmasry 2009, Douay-Hauser 2014, Gerritzen 2009, Järvinen 2009, Helder-Woolderink 2013, Renkonen-Sinisalo 2006, Wood 2008**). Wobei sich die Studienpopulationen in den Studien von **Järvinen 2009** und **Renkonen-Sinisalo 2006** zumindest überlappen könnten. Zu den Risikopopulationen der anderen Fragestellungen (Patientinnen mit hohem Risiko aufgrund von polyzystisches Ovarialsyndrom, Adipositas, Diabetes, Östrogen sekretierender Tumor oder mit Tamoxifentherapie für Brustkrebs) fanden sich keine Studien, welche über patientenrelevante Endpunkte berichteten. Keine der eingeschlossenen Studien untersuchte, ob die Wahl der als normal geltenden Obergrenze für die Endometriumdicke im transvaginalem Ultraschall, einen Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte hatte.

Zwei eingeschlossene Studien (**Woolas 2011, Douay-Hauser 2014**) führten keine Vergleiche durch. Die Vergleiche in den restlichen 6 Studien (alle zu Lynch Syndrom) entsprachen jedoch nicht unseren Einschlusskriterien. Am ehesten traf noch die Studie von **Renkonen-Sinisalo 2006** unsere Einschlusskriterien. Hier stimmte jedoch nicht die Population: es wurden nicht Frauen mit hohem Risiko für ein Endometriumkarzinom untersucht, sondern Frauen mit bereits diagnostiziertem Endometriumkarzinom. Die Verläufe von Endometriumkarzinompatientinnen, die in einem Screeningprogramm waren, wurden mit denen von Endometriumkarzinompatientinnen, die nicht in einem Screeningprogramm waren verglichen. Wir werden die Limitationen dieser Studie daher ausführlicher diskutieren, obwohl wir auch hier entsprechend dem Protokoll keine formale Bewertung des Risikos für Bias durchgeführt haben.

Elmasry 2009 verglich die Akzeptanz unterschiedlicher Screeningtests für Endometriumkarzinome. **Gerritzen 2009** verglich die Häufigkeit von (prä-)Malignomen bei einem Screening ohne Mikrokürettage und einem Screening mit Mikrokürettage. **Järvinen 2009** verglich die Häufigkeit von Endometriumkarzinomen und die Mortalität aufgrund von Endometriumkarzinomen bei gescreenten Frauen mit Genmutation aus Familien mit Lynch Syndrom mit der von nicht-gescreenten Frauen ohne Genmutation aus Familien mit Lynch Syndrom. **Helder-Woolderink 2013** verglich die Häufigkeit von Befunden bei einem Screeningprogramm ohne Endometriumbiopsie mittels Pipelle mit der

Häufigkeit von Befunden in einem Screeningprogramm mit Endometriumbiopsie mittels Pipelle. **Wood 2008** untersuchte die Veränderungen bzgl. Angst, Depression und Einschätzung der Gesundheit vor und nach Screening und verglich die Ergebnisse mit Ergebnissen aus der Literatur.

3.2 Evidenz zum Screening bei Frauen mit normalem Risiko für ein Endometriumkarzinom

Die Studie **Woolas 2011** berichtete über das Screening bei Frauen mit normalem Risiko für ein Endometriumkarzinom und benutzt eine Endometriumdicke von 10 mm als cut-off. In der Gruppe mit dickerem Endometrium im transvaginalen Ultraschall fanden sich mehr Endometriumkarzinome als in der Gruppe mit dünnerem Endometrium. Die Studie von **Woolas 2011** untersuchte keine Vergleichspopulation ohne Screening und im Verlauf trat kein Todesfall auf, so dass es keine Schätzung für den Effekt des Screenings auf die Mortalität bzw. überhaupt Daten zu der Mortalität gibt. Screeningprogramme sollten in randomisiert kontrollierten Studien untersucht werden, um Lead time bias zu vermeiden. Für eine Schätzung der in der Praxis zu erwartenden Effekte sollten immer die Populationen, denen ein Screening angeboten bzw nicht angeboten wurde, miteinander verglichen werden, denn in der Praxis wird ein Screeningangebot meist nicht von allen dafür in Frage kommenden Personen genutzt werden. Laut dem Robert Koch Institut lag die rohe Sterberate 2010 in Deutschland aufgrund von Endometriumkarzinomen bei 5.8/100 000 Personen³⁰. Wäre die Dauer der Nachbeobachtung in Deutschland genauso lang wie in der Studie (20 000 Patiententjahre Screening) im Durchschnitt knapp mehr als 1 Todesfall erwarten. Der fehlende Nachweis eines Todesfalles in dieser Studie könnte daher auch nur rein zufallsbedingt sein, wobei wir nicht beurteilen können, wie vergleichbar die beiden Populationen sind.

3.3 Evidenz zum Screening bei Lynch Syndrom

Vier Studien (**Gerritzen 2009, Järvinen 2009, Helder-Woolderink 2013, Renkonen-Sinisalo 2006**) berichteten über die Mortalität von Endometriumkarzinomen in Screeninggruppen. In allen 4 Studien gab es keine Todesfälle aufgrund von Endometriumkarzinomen in der Screeninggruppe. Die Zahl an Endometriumkarzinomen war hier jeweils klein (3/100, 1/75, 19/103 und 14/175 Endometriumkarzinome in den Studien **Gerritzen 2009, Järvinen 2009, Helder-Woolderink 2013** bzw. **Renkonen-Sinisalo 2006**). Für einen kursorischen Vergleich der Zahlen, wären Angaben zu den Inzidenzen bzw. Angaben zu den Patientent Jahren hilfreich, da die Screeningprogramme unterschiedlich lange dauerten, bzw. die Patientinnen unterschiedlich lange beobachtet wurden. Eine Interpretation möglicher Unterschiede wäre aber auch da, aufgrund der vielen möglichen Gründe (Zufall, unterschiedliche Einschlusskriterien in die Studien, unterschiedliche Verteilung der Risikofaktoren, unterschiedlich gute Screeningprogramme etc), schwierig. Angaben zu Patientent Jahren lieferte aber nur die Studie von **Helder-Woolderink 2013**.

Die Studie von **Renkonen-Sinisalo 2006** verglich die Endometriumkarzinommortalität bei Frauen mit Lynch Syndrom und Screening versus der von Frauen mit Lynch Syndrom und Status nach Hysterektomie wegen Endometriumkarzinom, die deswegen nicht für das Screening in Frage kamen. In der Screeninggruppe traten keine Todesfälle durch Endometriumkarzinom auf (0/14), verglichen

mit 6/83 Todesfällen in der Vergleichsgruppe, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant. Eine wichtige Limitation der Studie ist die fehlende Randomisierung der Patientinnen, die bei Screeningstudien zu einem hohen Risiko für Lead time Bias führt. Die Überlebenszeit kann hierbei aufgrund der früheren Diagnose beim Screening scheinbar verlängert sein, obwohl eine frühere Therapie keinen Nutzen für die Patientinnen mit sich bringt.

In der Studie wurden die Patientinnen jedoch nicht nur nicht randomisiert, sondern auch in sehr unterschiedlichen Zeiträumen diagnostiziert und behandelt. Die Diagnose und Behandlung der gescreenten Patientinnen fand zwischen 1996 und 2004 statt, für die nicht gescreenten Patientinnen zwischen 1963 und 2004. Die Patientinnen in der Vergleichsgruppe wurden damit zum Teil in einem Zeitraum diagnostiziert und behandelt, in dem man noch sehr wenig über das Lynch Syndrom wusste. Das Lynch Syndrom war zwar schon 1913 beschrieben worden, aber Lynch selber berichtete erst 1966 über Familien mit ähnlichen Tumoren. Die Amsterdam Kriterien für die Diagnose des Lynch Syndroms oder HNPCC wurden dann aber erst 1991 entwickelt und Anfang der Neunziger wurden dann die molekulargenetischen Tests für das Syndrom entdeckt³¹.

Da sich die Häufigkeit von Endometriumkarzinomen je nach Art der Mutation stark unterscheiden kann, stellt sich die Frage, ob die Patientinnen in den beiden Gruppen bezüglich ihres genetischen Risikoprofils vergleichbar sind, oder ob vielleicht gerade in der Vergangenheit nicht vornehmlich bei Patientinnen bzw. Familien mit stärker ausgeprägtem Syndrom die Diagnose gestellt wurde. Auch sonst stellt sich die Frage inwieweit sich die Diagnostik, die operativen Vorgehensweisen, die perioperative Behandlung sowie die adjuvante Tumorbehandlung und das Management insgesamt bei dieser Erkrankung im Verlauf der 41 Jahre verändert haben und ob die Interventions- und Vergleichsgruppe überhaupt vergleichbar sind. Die Autoren diskutieren diesen Aspekt nicht und wir haben keine genaueren Informationen darüber, wann die Patientinnen der Vergleichsgruppe diagnostiziert und behandelt wurden. Eine mediane Nachbeobachtungsdauer von 13.7 Jahren in der Vergleichsgruppe bei einer Kontrolle der Daten zur Mortalität im September 2005 impliziert jedoch, dass mindestens für die Hälfte der Patientinnen die Diagnostik und Behandlung vor Anfang 1992 stattfand.

Renkonen-Sinisalo 2006 verglichen zudem die Verteilung der Tumorstadien bei gescreenten und ungescreenten Endometriumkarzinompatientinnen und obwohl sie das Gefühl hatten, dass die Verteilung der Tumorstadien bei den gescreenten Patientinnen etwas besser war, als bei den ungescreenten Patientinnen, war der Pearson Chi-Quadrat-Test nicht signifikant.

Idealerweise sollten Studien zur Evaluation von Screeningprogrammen die Effekte bei allen Patientinnen, denen ein Screening angeboten wurde, mit den Effekten bei allen Patientinnen, denen kein Screening angeboten wurde, vergleichen. Da meist nicht alle Patientinnen ein Screeningangebot annehmen, wird sonst die zu erwartende Wirksamkeit eines Screeningangebotes überschätzt. Die Anzahl der Patientinnen, die kein Screening wünschten war hier jedoch klein. Ebenso sollten auch die Patientinnen ohne Endometriumkarzinom bei der Bestimmung der Mortalität berücksichtigt werden, da ja auch diese Patientinnen die möglichen Risiken und Nebenwirkungen eines Screenings in Kauf genommen haben.

Die Zahl an Patientinnen im Screeningarm, die ein Endometriumkarzinom entwickelten ist sehr klein (14). Bei einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 5 Jahren (Range: 1-9 Jahre), ist die Kaplan Meier Kurve insbesondere für die späteren Nachbeobachtungszeitpunkte aufgrund der sehr kleinen

Population „at risk“ und der grossen Zahl an zensierten Werten sehr instabil und man sollte sich für die Bewertung der Überlebenskurven auf den (nicht signifikanten) Log-Rank-Test und nicht auf das Aussehen der Graphik verlassen³².

Die Studie von **Douay-Hauser 2014** lag nur als Abstract vor und berichtet über das fehlende Auftreten von Komplikationen im Rahmen des Screeningprogrammes. In der Studie von **Elmasry 2009**, verursachte die Untersuchung mit transvaginalem Ultraschall statistisch signifikant weniger Schmerzen, als die Pipelle Biopsie und die Hysteroskopie.

Eine Studie (**Wood 2008**) berichtet über Angst, Depression und das Gesundheitsempfinden bei Patientinnen vor und nach Screening. Die Autoren berichten über keine statistisch signifikanten Effekte, wobei die z.B. Vergleiche mit historischen Populationen als „subjektiv“ qualifiziert wurden und somit keine statistischen Tests zur Anwendung kamen.

3.4 Schlussfolgerung

Von 8 eingeschlossenen Screeningstudien (einer bei asymptomatischen Frauen mit normalem Risiko, 7 mit Lynch Syndrom), führte keine Studie relevante Vergleiche für eine Bewertung des Nutzens eines Screening mit transvaginalem Ultraschall durch. Die Studien zum Lynch Syndrom, sind vom Konzept her schon schlecht geeignet für die Bewertung eines Nutzens des transvaginalen Ultraschalls als Screening, da hier eine ganze Reihe an Tests für das Screening benutzt wurde. Eine belastbare Einschätzung des Nutzens eines Screenings, lässt sich anhand der vorliegenden Evidenz nicht machen.

4 Literaturverzeichnis

1. Higgins JPT, Green S, Cochrane C. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Secondary Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 2011. <http://www.cochrane-handbook.org/>.
2. Sterne J, Higgins J, Reeves B, et al. A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI), Version 1.0.0. Secondary A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI), Version 1.0.0 2014. <http://www.riskofbias.info>
3. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials* 1986;**7**(3):177-88.
4. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj* 1997;**315**(7109):629-34.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: A new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;**64**(4):380-82.
6. Guyatt G, Oxman AD, Akl E, et al. GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2010.
7. Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2010.
8. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011.
9. Guyatt G, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias) and publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011;**64**(12):1277-82.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011;**64**(12):1283-93.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011;**64**(12):1294-302.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011;**64**(12):1303-10.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;**64**(12):1311-16.

15. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, et al. Grade guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol* 2012.
16. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, et al. GRADE guidelines 12. Preparing Summary of Findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012.
18. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing Summary of Findings tables and evidence profiles - Continuous outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013;**66**(2):173-83.
19. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013;**66**(7):719-25.
20. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013;**66**(7):726-35.
21. Kunz R, Burnand B, Schunemann HJ. [The GRADE System. An international approach to standardize the graduation of evidence and recommendations in guidelines]. *Der Internist* 2008;**49**(6):673-80.
22. Woolas R, Talaat A, Anderson M, et al. Significant endometrial pathology detected during a transvaginal ultrasound screening trial for ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2011;**120**:S39.
23. Douay-Hauser NDH, Bats ASB, Bensaid CB, et al. Which strategy for the gynaecological screening in lynch syndrome? a retrospective comparison of clinical examination, transvaginal ultrasound, and diagnostic hysteroscopy. *International Journal of Gynecological Cancer* 2014;**4**:1520.
24. Elmasry K, Davies AJ, Evans DG, et al. Strategies for endometrial screening in the Lynch syndrome population: a patient acceptability study. *Familial Cancer* 2009;**8**(4):431-9.
25. Gerritzen LH, Hoogerbrugge N, Oei AL, et al. Improvement of endometrial biopsy over transvaginal ultrasound alone for endometrial surveillance in women with Lynch syndrome. *Familial Cancer* 2009;**8**(4):391-7.
26. Helder-Woolderink JM, Bock De GH, Hollema H, et al. Annual gynaecological surveillance in women with lynch syndrome: What's the additional value of microcurettage? *International Journal of Gynecological Cancer* 2011;**3**:S1067.
27. Järvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktan-Collan K, et al. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *Journal of Clinical Oncology* 2009;**27**(28):4793-7.

28. Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, et al. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *International Journal of Cancer* 2006;**120**(4):821-4.
29. Wood NJ, Munot S, Sheridan E, et al. Does a "one-stop" gynecology screening clinic for women in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families have an impact on their psychological morbidity and perception of health? *International Journal of Gynecological Cancer* 2008;**18**(2):279-84.
30. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Secondary Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe 2013.
http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
31. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, et al. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clinical genetics* 2009;**76**(1):1-18.
32. Altman D. 13 Analysis of survival times. *Practical statistics for medical research*. Boca Raton, Florida: Chapman & Hall/CRC, 1999.

5 Appendix

Appendix 1: Suchstrategien

Search Strategy

Attempts were made to identify relevant studies through a search of chosen bibliographic databases. The strategies were developed specifically for each database and keywords adapted according to the configuration of each database. Searches were limited to retrieve results from 2004-present.

The following databases were searched from inception to present,

- Medline (OvidSP): 1946-2015/02/WK3
- Medline In-Process Citations & Daily Update (OvidSP): up to 2015/2/23
- Embase (OvidSP): 1974-2015/02/23

The Embase strategy was independently peer reviewed by a second Information Specialist using the CADTH checklist:

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH peer review checklist for search strategies [Internet]. Ottawa: CADTH, 2013 [accessed 17.7.13]. 3p. Available from: <http://www.cadth.ca/en/resources/finding-evidence-is>

Strategies

Medline (OvidSP): 1946-2015/02/WK3 Searched 24.2.15

- 1 exp Endometrial Neoplasms/ (15668)
- 2 (Endometri\$ adj3 (cancer\$ or carcinoma\$ or carcinosarcom\$ or tumo?r\$ or neoplas\$ or malignan\$ or adenocarcinom\$)).ti,ab,hw,ot. (26324)
- 3 ((uter\$ or womb) adj3 (cancer\$ or carcinoma\$ or carcinosarcom\$ or tumo?r\$ or neoplas\$ or malignan\$ or adenocarcinom\$)).ti,ab,hw,ot. (96461)
- 4 Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis/ (3464)
- 5 (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer or Hereditary non-polyposis colorectal cancer or hnpcc or lynch syndrome).ti,ab,hw,ot. (3703)
- 6 Mixed Tumor, Mullerian/ or (mixed adj mullerian).ti,ab,hw,ot. (791)
- 7 or/1-6 (118488)
- 8 Ultrasonography/ (63140)
- 9 ((Vaginal or transvaginal or trans-vaginal or endovaginal or endo-vaginal or pelvi\$) adj3 (Echograph\$ or ultrasound or ultrasonograph\$ or sonograph\$ or sonogram\$)).ti,ab,hw,ot. (9030)
- 10 (TVS or TVU or TVUS).ti,ab. (1073)
- 11 or/8-10 (71246)

- 12 7 and 11 (2084)
- 13 Mass Screening/ (82853)
- 14 (screen\$ or surveill\$).ti,ab,hw,ot. (618998)
- 15 or/13-14 (618998)
- 16 12 and 15 (292)
- 17 limit 16 to yr="2004 -Current" (105)

Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations (OvidSP): up to 2015/2/23

Medline Daily Update (OvidSP): up to 2015/2/23

Searched 24.2.15

- 1 exp Endometrial Neoplasms/ (26)
- 2 (Endometri\$ adj3 (cancer\$ or carcinoma\$ or carcinosarcom\$ or tumo?r\$ or neoplas\$ or malignan\$ or adenocarcinom\$)).ti,ab,hw,ot. (1568)
- 3 ((uter\$ or womb) adj3 (cancer\$ or carcinoma\$ or carcinosarcom\$ or tumo?r\$ or neoplas\$ or malignan\$ or adenocarcinom\$)).ti,ab,hw,ot. (1026)
- 4 Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis/ (1)
- 5 (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer or Hereditary non-polyposis colorectal cancer or hnpcc or lynch syndrome).ti,ab,hw,ot. (311)
- 6 Mixed Tumor, Mullerian/ or (mixed adj mullerian).ti,ab,hw,ot. (37)
- 7 or/1-6 (2671)
- 8 Ultrasonography/ (16)
- 9 ((Vaginal or transvaginal or trans-vaginal or endovaginal or endo-vaginal or pelvi\$) adj3 (Echograph\$ or ultrasound or ultrasonograph\$ or sonograph\$ or sonogram\$)).ti,ab,hw,ot. (608)
- 10 (TVS or TVU or TVUS).ti,ab. (103)
- 11 or/8-10 (678)
- 12 7 and 11 (45)
- 13 Mass Screening/ (53)
- 14 (screen\$ or surveill\$).ti,ab,hw,ot. (54319)
- 15 or/13-14 (54319)
- 16 12 and 15 (9)
- 17 limit 16 to yr="2004 -Current" (7)

Embase (OvidSP): 1974-2015/02/23

Searched 24.2.15

- 1 exp endometrium cancer/ (33040)
- 2 (Endometri\$ adj3 (cancer\$ or carcinoma\$ or carcinosarcom\$ or tumo?r\$ or neoplas\$ or malignan\$ or adenocarcinom\$)).ti,ab,hw,ot. (46311)
- 3 ((uter\$ or womb) adj3 (cancer\$ or carcinoma\$ or carcinosarcom\$ or tumo?r\$ or neoplas\$ or malignan\$ or adenocarcinom\$)).ti,ab,hw,ot. (116431)
- 4 Hereditary nonpolyposis colorectal cancer/ (2719)
- 5 (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer or Hereditary non-polyposis colorectal cancer or hnpcc or lynch syndrome).ti,ab,hw,ot. (6034)
- 6 mixed Mullerian tumor/ or (mixed adj mullerian).ti,ab,hw,ot. (1079)
- 7 or/1-6 (157109)
- 8 Transvaginal echography/ or echography/ (245369)
- 9 ((Vaginal or transvaginal or trans-vaginal or endovaginal or endo-vaginal or pelvi\$) adj3 (echograph\$ or ultrasound or ultrasonograph\$ or sonograph\$ or sonogram\$)).ti,ab,hw,ot. (19660)
- 10 (TVS or TVU or TVUS).ti,ab. (1840)
- 11 or/8-10 (249582)

- 12 7 and 11 (5146)
- 13 Screening/ or mass screening/ or cancer screening/ (216805)
- 14 (screen\$ or surveill\$).ti,ab,ot,hw. (1006947)
- 15 13 or 14 (1006947)
- 16 12 and 15 (741)
- 17 limit 16 to yr="2004 -Current" (442)