

Masterarbeit

Assoziation zwischen klinischen Faktoren und den ProMisE-Kriterien
bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom in einem österreichischen
Patientinnenkollektiv:
eine retrospektive Datenanalyse

eingereicht von

Dr.med.univ. Verena Andrea Löffler

zur Erlangung des akademischen Grades

**Master of Science Continuing Education
(MSc CE)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt im

Universitätslehrgang Medizinische Genetik

unter der Anleitung von Betreuerin

Dr.in Viktoria Handler

Wien, 15.08.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Wien, am 15.08.2024

Verena Andrea Löffler

Zusammenfassung

Hintergrund: Der demographische Wandel und Lebensstilveränderungen führen zu einer steigenden Inzidenz des Endometriumkarzinoms (EC). Molekularpathologische Merkmale ermöglichen die Einteilung in vier prognostische Subgruppen: POLE-mutiert (POLEmut), Mismatch-Repair-Defizient (MMRd), p53-abnorm (p53abn) und No Specific Molecular Profile (NSMP), bekannt als ProMisE-Kriterien. Diese Studie untersucht die Assoziationen klinischer Merkmale und Tumorcharakteristika mit diesen Subgruppen in einem österreichischen Patientinnenkollektiv.

Methodik: In einer retrospektiven, monozentrischen Studie wurden Daten von Patientinnen, die zwischen 2017 und 2023 am KH Barmherzige Brüder Wien mit einem neudiagnostizierten EC behandelt wurden, analysiert. Erfasst wurden klinische Parameter wie Alter, Body-Mass-Index (BMI), Raucherstatus, histologischer Typ, FIGO-Stadium und molekularpathologische Charakteristika.

Resultate: Insgesamt wurden 96 Patientinnen eingeschlossen. Alter, BMI und Nikotinabusus zeigten keine signifikanten Assoziationen mit den molekularen Subgruppen. Das Durchschnittsalter war bei p53abn-EC am höchsten (64,7 Jahre) und der BMI bei NSMP-EC (31,9 kg/m²). Ein positiver Raucherstatus wurde tendenziell häufiger bei MMRd-Patientinnen festgestellt. Der Tumordifferenzierungsgrad und die Histologie zeigten signifikante Unterschiede: p53abn-EC hatten den höchsten Anteil an high-grade und non-endometrioiden Tumoren. MMRd-EC wiesen die höchste Rate an Lymphovaskulären Invasionen auf.

Konklusion: Alter, BMI und Nikotinabusus zeigten in dieser österreichischen Patientenkohorte nur Tendenzen einer Assoziation mit den ProMisE-Kriterien. P53abn-EC zeigten die aggressivsten Tumoreigenschaften. Eine mögliche Assoziation von Nikotinabusus mit MMRd bedarf weiterer Forschung. Eine größere Studienpopulation könnte wertvolle Hinweise zur Pathogenese und Prävention dieser Tumorerkrankung liefern.

Abstract

Background: Demographic and lifestyle changes are contributing to an increasing global incidence of endometrial carcinoma (EC). Molecular pathological features allow classification into four prognostic subgroups: POLE-mutated (POLEmut), mismatch-repair-deficient (MMRd), p53-abnormal (p53abn), and no specific molecular profile (NSMP), known as the ProMisE criteria. This study investigates the associations between clinical features, risk factors, and tumour characteristics with these molecular subgroups.

Methods: This retrospective, monocentric study analysed data from patients treated for newly diagnosed EC at the Hospital Barmherzige Brüder Wien between 2017 and 2023. Clinical parameters including age, body mass index (BMI), smoking status, histological type, FIGO stage, and molecular pathological characteristics were recorded.

Results: A total of 96 patients were included in the study. Age, BMI, and smoking status showed no significant associations with the molecular subgroups. The mean age was highest in the p53abn-EC group (64.7 years), and BMI was highest in the NSMP-EC group (31.9 kg/m²). A positive smoking status was found more frequently in MMRd patients, although this was not statistically significant. Significant differences were observed in tumour differentiation grade and histology: p53abn-EC had the highest proportion of high-grade and non-endometrioid tumours, while MMRd-EC had the highest rate of lymphovascular invasion.

Conclusion: In this Austrian patient cohort, age, BMI, and smoking status showed only trends of association with the ProMisE criteria. p53abn-EC exhibited the most aggressive tumour characteristics. Further research is needed to explore the potential association between smoking and MMRd. Analysing a larger study population could provide valuable insights into the pathogenesis and prevention of endometrial carcinoma with diverse molecular subtypes.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Zusammenfassung	III
Abstract	IV
Inhaltsverzeichnis	V
Abkürzungen	VI
Genliste	VIII
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie des Endometriumkarzinoms	1
1.2 Histologische Grundlagen des Endometriums	2
1.3 Pathogenese des Endometriumkarzinoms	3
1.4 Risikofaktoren des Endometriumkarzinoms	7
1.5 Klassifikation des Endometriumkarzinoms	12
1.6 Diagnostik	30
1.7 Therapie	32
1.8 Assoziation der ProMisE-Kriterien mit klinischen Faktoren	37
2 Ziele und Hypothese	40
2.1 Nullhypothese	40
2.2 Alternativhypothese	40
3 Material und Methoden	41
3.1 Patientencharakteristika	41
3.2 Statistik	43
3.3 Datenschutz	45
3.4 Informationszugewinn und Risikoevaluierung	45
3.5 Methoden der klinischen und molekularen Klassifikation	45
4 Resultate	47
4.1 Patientinnenkollektiv	47
4.2 Assoziationen der ProMisE-Klassifikation mit den Patientinnen- und Tumorcharakteristika	57
5 Diskussion	60
5.1 Limitationen dieser Studie	60
5.2 Patientinnenkollektiv in Relation zur Vergleichsliteratur	62
5.3 Assoziationen der ProMisE-Klassifikation mit den Patientinnen- und Tumorcharakteristika	63
5.4 Konklusionen	64
6 Literaturverzeichnis	66

Abkürzungen

Akt	Proteinkinase B
BMI	Body-Mass-Index
CI	Konfidenzintervall (Abkürzung für englisch confidence interval)
CT	Computertomographie
DED	doppelte Endometriumdicke
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Abkürzung für englisch deoxyribonucleic acid)
EBRT	External-Beam-Radiotherapy
EC	Endometriumkarzinom
ED	Erstdiagnose
EGFR	epidermal growth factor receptor
EIC	endometriales intraepitheliales Karzinom
EIN	endometriale intraepitheliale Neoplasie
ER	Estrogenrezeptor
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESP	European Society of Pathology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
FDG-PET	Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positronen-Emission-Tomographie
FIGO	Federation of Gynecology and Obstetrics
HR	Hazard Ratio
HRD	homologe Rekombinationsdefizienz
HRT	Hormonersatztherapie (Abkürzung für englisch hormone replacement therapy)
HSK	Hysteroskopie
IGF-1R	insulin-like growth factor 1 receptor
ICH	Immunhistochemie
LOH	loss of heterozygosity
LS	Lynch-Syndrom
LSK	Laparoskopie
LVSI	Lymphovaskuläre Invasion (Abkürzung für englisch lymphovascular space invasion)
MAPK	mitogen-activated protein kinase
Mb	Megabase
MELF-Muster	microcystic elongated and fragmented pattern
MMR	Mismatch-Repair
MMRd	Mismatch-Repair-Defizienz
MMRp	Mismatch-Repair-Profizienz
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
NA	Nicht zutreffend (Abkürzung für englisch not applicable)
NGS	Next-Generation-Sequencing
NPV	Negativ-Prädiktiver-Wert

NSMP	No Specific Molecular Profile
OP	Operation
OR	Odds Ratio
p53abn	p53-Expression abnormal
p53norm	p53-Expression normal
PARP	Poly(ADP-Ribose) Polymerase
PD-1	programmed-death-1
PD-L1	programmed-death-ligand-1
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinasen
PIP ₂	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat
PIP ₃	Phosphatidylinositol-3,4,5-Trisphosphat
POLEmut	Mutation der Exonukleasedomäne von POLE
POLEwt	Wildtyp von POLE
PPV	Positiv-Prädiktiver-Wert
PR	Progesteronrezeptor
ProMisE	Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer
RR	Relatives Risiko
RTX	Radiotherapie
SCNA	somatische Kopienzahlveränderungen (Abkürzung für englisch somatic copy number alterations)
SD	Standardabweichung (Abkürzung für englisch standard deviation)
SE	Standard Error
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SNB	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
SNV	Einzelnukleotid-Variante (Abkürzung für englisch single nucleotide variant)
STR	short tandem repeats
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TVUS	Transvaginal Sonographie
VBT	Vaginale Brachytherapie
WHO	World Health Organization

Genliste

Gen	Offizieller Name	Lokalisation
<i>CCNE1</i>	cyclin E1	Chromosom 19q12
<i>CTNNB1</i>	catenin beta 1	Chromosom 3p22.1
<i>EPCAM</i>	epithelial cell adhesion molecule	Chromosom 2p21
<i>ERBB2</i>	erb-b2 receptor tyrosine kinase 2	Chromosom 17q12
<i>FBXW7</i>	F-box and WD repeat domain containing 7	Chromosom 4q31.3
<i>KRAS</i>	Kirsten rat sarcoma viral oncogene	Chromosom 12p12.1
<i>MLH1</i>	mutL homolog 1	Chromosom 3p22.2
<i>MSH2</i>	mutS homolog 2	Chromosom 2p21-p16.3
<i>MSH6</i>	mutS homolog 6	Chromosom 2p16.3
<i>PIK3CA</i>	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha	Chromosom 3q26.32
<i>PMS2</i>	postmeiotic segregation increased 2	Chromosom 7p22.1
<i>POLE</i>	DNA polymerase epsilon, catalytic subunit	Chromosom 12q24.33
<i>PPP2R1A</i>	protein phosphatase 2 scaffold subunit alpha	Chromosom 19q13.41
<i>PTEN</i>	phosphatase and tensin homolog	Chromosom 10q23.31
<i>TP53</i>	Tumor protein p53	Chromosom 17p13.1

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Häufigkeiten der histologischen Subtypen des EC</i>	14
<i>Abbildung 2: Häufigkeiten der molekularen Subgruppen des EC unabhängig vom histologischen Subtypen</i>	22
<i>Abbildung 3: Diagnosealgorithmus für die Einteilung in die molekulare Klassifikation des EC</i>	23
<i>Abbildung 4: Flussdiagramm entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien</i>	47
<i>Abbildung 5: Boxplot für Alter bei ED nach molekularer Subklasse</i>	51
<i>Abbildung 6: Boxplot für BMI nach molekularer Subklasse</i>	52
<i>Abbildung 7: Anteil Nikotinabusus nach molekularer Subklasse</i>	52
<i>Abbildung 8: Anteil Differenzierungsgrad nach molekularer Subklasse</i>	53
<i>Abbildung 9: Anteil der Histologien nach molekularer Subklasse</i>	54
<i>Abbildung 10: Anteil FIGO-Stadien (2021) nach molekularer Subklasse</i>	54
<i>Abbildung 11: Anteil der LVSI negativ vs. positiv nach molekularer Subklasse</i>	55
<i>Abbildung 12: Anteil adjuvante Therapie nach molekularer Subklasse</i>	56

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Charakteristika der vier Gruppen des „The Cancer Genome Atlas“</i>	20
<i>Tabelle 2: FIGO-Klassifikation Endometriumkarzinom 2021</i>	27
<i>Tabelle 3: FIGO-Klassifikation Endometriumkarzinom 2023</i>	28
<i>Tabelle 4: Prognostische Risikogruppen</i>	29
<i>Tabelle 5: adjuvante Therapieempfehlung nach primärer Operation anhand der Risikoklassifizierung</i>	36
<i>Tabelle 6: Beschreibung der erhobenen Variablen/Parameter</i>	43
<i>Tabelle 7: Vergleich ein- vs. ausgeschlossene Patientinnen</i>	48
<i>Tabelle 8: Beschreibung der Studienpopulation nach den ProMisE-Kriterien</i>	49
<i>Tabelle 9: Bivariate und multiple multinomiale logistische Regressionen für MMRd (n = 95)</i>	57
<i>Tabelle 10: Bivariate und multiple multinomiale logistische Regressionen für p53abn (n = 95)</i>	58
<i>Tabelle 11: Bivariate logistische Regressionen für die Tumoreigenschaften (n = 95)</i>	58

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Endometriumkarzinoms

Der demographische Wandel, sozioökonomische Veränderungen, wandelnde Lebensstilfaktoren und zunehmende uteruserhaltende Therapiemöglichkeiten bei dysfunktionalen Menstruationsblutungen bedingen eine weltweit steigende Krebslast durch das Endometriumkarzinom (EC) (Lortet-Tieulent *et al.*, 2018; Raglan *et al.*, 2019).

Analog der Adaptierung an westliche Lebensweisen ist in Teilen Afrikas und Asiens eine zunehmende Inzidenz dieses Malignoms des Uterus zu verzeichnen (Sung *et al.*, 2021).

In der westlichen Welt wird eine weiterhin steigende Inzidenz des EC beobachtet, wo es das fünfthäufigste Malignom der Frau und das häufigste Malignom des weiblichen Genitale ausmacht (Siegel *et al.*, 2023).

In Österreich nimmt das EC mit einer altersstandardisierten Inzidenz von 17,8 pro 100.000 Einwohnerinnen und etwa 900 Neuerkrankungen pro Jahr ebenfalls die fünfthäufigste neudiagnostizierte Lokalisation aller Krebsneuerkrankungen der weiblichen Bevölkerung im Jahr 2019 ein. Der Altersgipfel liegt in Österreich bei der Altersgruppe der 65- bis 74-jährigen Frauen (Hackl and Ihle, 2022).

Da sich das EC früh symptomatisch zeigt, konnten im Jahr 2019 in Österreich 66,2% der EC in lokalisiertem Tumorstadium detektiert werden; 11,5% waren bereits regionalisiert und 5,7% disseminiert. Über den restlichen Anteil liegen keine Informationen vor (Hackl and Ihle, 2022).

Durch die frühe Detektion erklärt sich das vergleichsweise gute 1-Jahresüberleben von >90% und 5-Jahresüberleben von etwa 78%, hierbei muss jedoch festgehalten werden, dass es in Österreich seit 1999 kaum einen Aufwärtstrend hinsichtlich dieser Daten gibt (Hackl and Ihle, 2022).

Auch die Mortalität ist im Vergleich zu anderen Krebsentitäten geringer, mit einer Mortalitätsrate von 3,7 von 100.000 Frauen in Österreich im Jahr 2019. Dabei zeigt

sich diese Mortalitätsrate in Österreich in den letzten 10 Jahren stabil (Hackl and Ihle, 2022).

Mehr als 14.000 Frauen haben Ende 2019 mit der Diagnose eines EC in Österreich gelebt, womit das EC die dritthäufigste Krebsentität bei Frauen in Österreich ausmacht (Hackl and Ihle, 2022).

1.2 Histologische Grundlagen des Endometriums

Das Endometrium liegt dem Myometrium des Uterus direkt an und baut sich aus einschichtigem, hochprismatischem Oberflächenepithel auf, welches von tubulösen Drüsen mit umgebendem faserarmen und zellreichem Stroma, der Lamina propria, durchsetzt ist (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019). Das humane Endometrium setzt sich funktionell aus einem Stratum functionale, einer sich wandelnden Schicht, die hormonabhängig aufgebaut und abgestoßen wird, und einem Stratum basale, welches konstant bleibt und als Basis des Wiederaufbaus der Schleimhaut dient, zusammen (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019).

Die Regeneration des Stratum functionale im Rahmen der Proliferationsphase wird in diverser Literatur den Stammzellen des Stratum basale zugeschrieben, die genauen Mechanismen zum Verständnis dieser Prozesse sind jedoch nach wie vor nicht bekannt und bedürfen weiterer Forschung (Garry *et al.*, 2009; Terzic *et al.*, 2021).

Äquivalent dem ovariellen Zyklus durchläuft das Stratum functionale einen meist monatlichen, periodischen Wandel von der Menarche bis zur Menopause. Während der Follikelphase kommt es aufgrund hoher Estrogenspiegel zur Proliferation des Stratum functionale, gefolgt von hohen Progesteronspiegeln im Rahmen der Lutealphase, die eine Differenzierung des Endometriums bewirken. Im Falle einer ausbleibenden Implantation einer Schwangerschaft bedingt ein rascher Abfall des Progesteronspiegels lokale Gewebsnekrosen mit folgender Abstoßung des Stratum functionale und dem Einsetzen der Desquamationsphase (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019).

1.3 Pathogenese des Endometriumkarzinoms

Als maßgebende Mechanismen zur Sicherstellung eines kontrollierten Zellwachstums gelten die Apoptose, ein programmierter Zelltod, und die Seneszenz, ein irreversibler Zellzyklus-Arrest. An der Steuerung des Zellwachstums, der Zellteilung und auch des Zelltodes sind sogenannte Tumorsuppressorgene und Protoonkogene beteiligt. Ein Ausfall der Tumorsuppressorgene oder ein Funktionszugewinn der Protoonkogene führt zu unkontrollierter Zellproliferation (Larsson, 2011). Im Jahr 1971 publizierte Knudson am Beispiel des Retinoblastoms die Theorie, dass pathogene „loss-of-function“-Mutationen eines Tumorsuppressorgens in *beiden* Allelen einer Zelle als Basis der Onkogenese notwendig sind (Knudson, 1971; Fearon and Dang, 1999). Eine pathogene „gain-of-function“-Mutation *eines* Allels eines Protoonkogens ist hingegen ausreichend, um es in ein Onkogen zu konvertieren und eine aggressive Tumorprogression zu verursachen (Fearon and Dang, 1999).

Ursachen für die Kumulation von Veränderungen der DNA (Desoxyribonukleinsäure) können einerseits eine direkte DNA-Schädigung durch genotoxische Faktoren sein, als auch eine vermehrte Anzahl von Zellproliferationen, mit dem konsekutiv steigenden Risiko von spontanen DNA-Fehlern im Rahmen der Replikationsphase (Strupp *et al.*, 2023).

Bei der Entstehung des sporadischen Endometriumkarzinoms wird ein dualistisches Modell angenommen, wobei eine estrogenabhängige von der estrogenunabhängigen Pathogenese differenziert wird (Lax, 2004). Estrogen fördert das Wachstum von Endometriumkarzinomzellen über eine direkte und indirekte Regulation diverser Gen-Transkriptionen, Signalwege und Rezeptoren, einschließlich PI3K (Phosphoinositid-3-Kinase), MAPK (mitogen-activated protein kinase) sowie IGF-1R (insulin-like growth factor 1 receptor) und EGFR (epidermal growth factor receptor), welche eine proliferative, wachstumsfördernde Zellwirkung zeigen (Schmandt *et al.*, 2011).

Die pathogenetischen Mechanismen sind jedoch nach wie vor nicht vollends bekannt. Auch die strikte Trennung in estrogenabhängige versus nicht-estrogenabhängige Karzinogenese ist laut einer Studie von Setiawan *et al.* zu hinterfragen (2013).

Eine langanhaltende, endogene oder iatrogene Estrogenexposition führt zu vermehrter Proliferation des Endometriums in Form einer Endometriumhyperplasie, mit der Möglichkeit der Kumulation von genetischen Alterationen und als Adenom-Karzinom-Sequenz der Progression von einer endometrialen intraepithelialen Neoplasie (EIN) als Präneoplasie bis zum invasiven endometrioiden Adenokarzinoms des Uterus mit fortschreitendem Malignitätsgrad (Amant *et al.*, 2005). Die EIN ist histologisch durch dicht liegende Drüsen mit atypischen Zellmustern charakterisiert (Huvila *et al.*, 2021). Die Estrogen- (ER) und Progesteronrezeptor-(PR)Expression ist bei diesem Histologietyp meist sehr stark ausgeprägt (Lax, 2004).

Als ein früher Faktor bei der Entstehung von endometrioiden Adenokarzinomen wird ein Funktionsverlust des Tumorsuppressorgens *PTEN* angesehen, welches insbesondere in estrogenabhängigen Lokalisationen exprimiert und durch Progesteron in seiner Expression beeinflusst wird (Amant *et al.*, 2005). Das humane Protein PTEN dephosphoryliert Phosphatidylinositol-3,4,5-Trisphosphat (PIP₃) zu Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat (PIP₂), und wirkt so hemmend auf den PI3K-AKT-mTOR Signalweg, welcher unter anderem für den Zellmetabolismus, die Proteinsynthese und die Zellproliferation verantwortlich ist. Ein Funktionsverlust des *PTEN*-Gens führt zu erhöhtem Spiegel von PIP₃, welches an Proteinkinase B, das sogenannte Akt, bindet und zu dessen Phosphorylierung führt (Bell and Ellenson, 2019). Phosphoryliertes Akt wiederum ist am Zellwachstum, der Zellproliferation, der Angiogenese und gegen das Eintreten einer Apoptose maßgeblich beteiligt (Clements *et al.*, 2015). Dem Funktionsverlust des *PTEN*-Gens kommt insbesondere bei endometrioiden Adenokarzinomen des Endometriums eine Bedeutung zu. Es wird als häufigste genetische Veränderung dieser Tumorentität beschrieben und als frühes Ereignis der Karzinogenese angesehen (Álvarez-garcía *et al.*, 2019). Sowohl Mutationen des *PTEN*-Gens, als auch *PTEN*-Promotor-Methylierungen und post-translationale Veränderungen, wie Phosphorylierungen, Acetylierungen und Ubiquitinierungen des PTEN-Proteins, werden als ursächlich für die herabgesetzte Wirkung der PTEN-Phosphatase-Wirkung beschrieben (Clements *et al.*, 2015). Ein weiterer Faktor, welcher mit der herabgesetzten PTEN-Aktivität in Zusammenhang gebracht wird, ist die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) des Tumorgewebes. Es beschreibt die gesteigerte Mutationsrate in der Region der

Mikrosatelliten, kurzen repetitiven DNA-Sequenzen (STR, short tandem repeats), welche auf die herabgesetzte Funktionalität der Mismatch-Repair- (MMR-)Proteine, insbesondere MLH1 (mutL homolog 1), MSH2 (mutS homolog 2), MSH6 (mutS homolog 6) und PMS2 (postmeiotic segregation increased 2), zurückgeführt wird. Die MMR-Proteine sind Teil eines DNA-Reparatursystems, welches fehlgepaarte Basen im Rahmen der DNA-Replikation korrigieren soll. Die Dysfunktionalität kann entweder durch eine genetische Veränderung der Gene bedingt sein, als auch epigenetischen Mechanismen, vor allem der Promotor-Methylierung von *MLH1* in etwa 70% aller MMR-defizienten EC (MMRd-EC), zugrunde liegen (Stampoliou, Arapantoni-Dadioti and Pavlakis, 2016; Kaya *et al.*, 2024). Ein Zusammenhang zwischen dem Funktionsausfall der MMR-Proteine und *PTEN*-Frameshift-Mutationen wird durch Kanaya *et al.* beschrieben und suggeriert in diesem Signalweg einen wichtigen Pfeiler der Karzinogenese des endometrioiden Endometriumkarzinoms (2005).

Ein weiterer kausaler Signalweg der Karzinogenese, insbesondere des endometrioiden Endometriumkarzinoms, wird „gain-of-function“-Mutationen des Protoonkogens *KRAS* zugeschrieben. Das G-Protein *KRAS* spielt eine zentrale Rolle bei der Zellantwort auf extrazelluläre Signale in Form eines Signaltransduktors im MAPK- (mitogen-activated protein kinase) und PI3K/AKT- (Phosphoinositide-3-kinase/v-akt murine thymoma viral oncogene) Signalweg, und bedingt in ungehemmt aktiviertem Zustand exzessives Zellwachstum. Eine Assoziation von *KRAS*-Mutationen mit MSI-Tumoren wird durch Sideris *et al.* beschrieben und auf Hypermethylierungen in der Promotorregion zurückgeführt (2019).

Das *CTNNB1*-Gen codiert für das β -Catenin-Protein, welches als Adhäsionsmolekül für Zell-Zell-Kontakte mit E-Cadherin und im Wnt/ β -Catenin-Signalweg beteiligt ist (Lax, 2004; Moroney *et al.*, 2021). Der Wnt/ β -Catenin-Signalweg wird durch die zyklischen Hormonschwankungen von Estrogen und Progesteron im Endometrium gesteuert. Die Proliferationsphase führt unter dem Einfluss von Estrogen zur Aktivierung des Wnt/ β -Catenin-Signalwegs und damit zur Endometriumproliferation. In der Sekretionsphase kommt es unter dem Vorherrschen von Progesteron zur Deaktivierung des Wnt/ β -Catenin-Signalwegs und damit zur Transformation des Endometriums (McMellen *et al.*, 2020). Eine Hotspot-Mutation des *CTNNB1*-Gens in Exon 3 führt zu Proteinüberexpression im

Zytosol, folgend kommt es zur nukleären Translokation. Diese wirken zusammen mit T-Zell-Faktoren/Lymphoid-Enhancing-Factors als Transkriptionsfaktoren bzw. Co-Aktivatoren (Moroney *et al.*, 2021).

Die Karzinogenese des Typ-II-EC wird meist aus atrophem Endometrium postuliert, welche sich auf Boden eines endometrialen intraepithelialen Karzinoms (EIC) entwickeln kann (Lax, 2004). Als Treibermutation wird eine pathogene Mutation von *TP53* in 80% der EIC beschrieben (Lax, 2004). Histologisch ist das EIC durch atypische Drüsenepithelzellen mit Nukleomegalie und einem erhöhten Ki67-Proliferationsindex ohne invasive Anteile charakterisiert (Huvila *et al.*, 2021). Die ER- und PR-Expression ist bei diesem Histologietyp meist schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden (Lax, 2004). Das EIC zeigt eine besonders aggressive Tumorbiologie, sodass extrauterine Metastasen bereits ohne Invasion vorliegen können und daher nicht als Präneoplasie anzusehen ist (Slaager *et al.*, 2021).

Das Tumorsuppressorgen *TP53* codiert für das Protein p53, welches über diverse Signalkaskaden an der Regulierung des Zellzyklusarrests, der Apoptose, Seneszenz und DNA-Reparaturmechanismen beteiligt ist (Sherman, Bur and Kurman, 1995). Nach Verlust des zweiten Wildtyp-Allels wird eine Progression in das Vollbild eines invasiven serösen Endometriumkarzinoms angenommen (Lax, 2004). Eine weitere Theorie beschreibt die Entwicklung eines serösen Endometriumkarzinoms durch erworbene *TP53*-Mutationen eines endometrioiden Histologietyps (Lax, 2004).

Weitere molekularpathologische Charakteristika des serösen Endometriumkarzinoms sind *PIK3CA*-Mutationen, *FBXW7*-Mutationen und *PPP2R1A*-Mutationen in jeweils etwa 20% der Fälle, sowie eine Amplifikation des *CCNE1*-Locus mit konsekutiver Überexpression des Proteins Cyclin E, sodass in diesen Signalwegen ein Stellenwert in der Pathogenese des serösen Endometriumkarzinoms vermutet wird (Kuhn *et al.*, 2012).

1.4 Risikofaktoren des Endometriumkarzinoms

1.4.1 Non-hereditäre Risikofaktoren

Wie bereits 1983 durch Bokhman beschrieben, nehmen endokrine und metabolische Merkmale auch heute noch eine Schlüsselposition als Risikofaktoren für die Karzinogenese eines EC ein (Bokhman JV., 1983; Lortet-Tieulent *et al.*, 2018).

Der Umbrella Review von Raglan *et al.* untersuchte anhand von 171 Metaanalysen die Assoziation von 53 verschiedenen Risikofaktoren mit der Inzidenz und Mortalität des EC (2019). Die stärksten Assoziationen als Risikofaktor für die Entwicklung eines EC wurden mit erhöhtem Body-Mass-Index (BMI) und einer erhöhten Taille-zu-Hüft-Ratio vor allem bei prämenopausalen Frauen, aber auch in der Totalpopulation beschrieben (Raglan *et al.*, 2019). Bei einer Steigerung des BMI um 5 kg/m^2 erhöht sich das Risiko für ein EC signifikant (Relatives Risiko (RR) 1,59, 95% CI 1,50-1,68) (Renehan *et al.*, 2008). Eine Theorie dafür wird in der Estrogenproduktion im Fettgewebe gesehen. Das Enzym Aromatase wird unter anderem durch Steatoblasten und reife Adipozyten produziert, und ist für die Umwandlung von Androgenen in Estron und Estradiol verantwortlich, was sich in einem höheren Estronspiegel bei vermehrtem Fettgewebe quantifizieren lässt. Dies wurde in einer Studie von Cauley *et al.* gezeigt, in der der Estronspiegel bei postmenopausalen, adipösen Frauen ($\text{BMI} \geq 30,1 \text{ kg/m}^2$) im Vergleich zu normalgewichtigen, postmenopausalen Frauen bis zu 41% höher bemessen wurde (1989). Eine weitere Rolle kommt dem Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) zu, welches Estrogen und Testosteron bindet und diese damit biologisch inaktiviert. Bei Adipositas sind die SHBG-Spiegel im Serum erniedrigt, was in vermehrt freiem, aktiven Estrogen resultiert (Cauley *et al.*, 1989; Schmandt *et al.*, 2011).

Außerdem wurden jeweils kausale Zusammenhänge zwischen Diabetes, Hypertonie, Hyperlipidämie bzw. Hyperinsulinismus und der Entstehung sowie Progression eines EC mehrfach beschrieben (Schmandt *et al.*, 2011; Raglan *et al.*, 2019; Kim and Scherer, 2021).

Bei ausbleibender Endometriumdifferenzierung aufgrund zu niedriger Progesteronspiegel steigt das Risiko für die Entstehung eines EC. Sowohl bei

Zyklusanomalien aufgrund anovulatorischer Zyklen, als auch das Vorliegen eines polyzystischen Ovarialsyndroms (PCOS) sind mit einem erhöhten Risiko von EC vergesellschaftet (Schmandt *et al.*, 2011). In einer Studie der Million Women Study Collaborators konnte ein erhöhtes EC-Risiko bei Anwendung einer Hormonersatztherapie (HRT) mit Estrogenanteil ohne Gestagenkomponente mit einem RR von 1,45 (95% CI 1,02-2,06) gezeigt werden (2005). Der ungünstige Effekt der Estrogenmonotherapie war insbesondere bei normalgewichtigen Frauen sichtbar. Auch eine HRT mit dem synthetischen Steroid Tibolon zeigte eine risikoerhöhende Wirkung für das Entwickeln eines EC mit einem RR von 1,79 (95% CI 1,43-2,25) im Vergleich zu postmenopausalen Frauen ohne HRT (Million Women Study Collaborators, 2005).

Eine Tamoxifen-Einnahme führt langfristig zu einem signifikant erhöhten Risiko für Endometriumhyperplasie, Endometriumpolypen und EC (Ryu *et al.*, 2022).

Das Robert Koch Institut beschreibt ein höheres Lebensalter und eine vorangegangene regionale Bestrahlung als Risikofaktoren für die Karzinogenese eines Typ-II-EC (2023).

Eine Arbeit von Setiawan *et al.* untersuchte, ob die bekannten Risikofaktoren des endometrioiden EC auch risikoerhöhend für seröse und gemischte EC sind (2013). Dabei konnte kein Unterschied in der Parität, der Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Nikotinabusus, dem Alter bei der Menarche und Diabetes als Risikofaktoren bzw. protektive Faktoren zwischen endometrioiden und serösen/gemischten EC festgestellt werden. Lediglich ein erhöhter BMI pro 2 kg/m² hatte einen stärkeren Effekt auf Typ-I-EC (OR 1,2, 95% CI 1,19-1,21) als auf Typ-II-EC (OR 1,12, 95% CI 1,09-1,14). Vergleicht man high-grade endometrioide Tumore und Typ-II-EC konnte kein Unterschied in diesen Risikofaktoren detektiert werden. Das legt ein ähnliches Risikoprofil beider histologischen Subtypen nahe und stellt die estrogenunabhängige Genese des Typ-II-EC in Frage (Setiawan *et al.*, 2013).

1.4.2 Risikoreduzierende Faktoren

Hinsichtlich der risikoreduzierenden Faktoren für die Genese des EC findet sich die Datenlage zur (Multi-)Parität bei Frauen als bisher am besten nachgewiesener

Effekt. Raglan et al. beschreiben eine im Vergleich zu Nullipara 40% niedrigere Inzidenz von EC bei Frauen, die mindestens ein Kind geboren haben. Dies wird auf den zunehmenden Progesteronspiegel in der Schwangerschaft zurückgeführt (Raglan *et al.*, 2019). Insbesondere ein fortgeschrittenes maternales Alter bei der Geburt des letzten Kindes scheint sich protektiv auf die Karzinogenese eines EC auszuwirken. Als zugrundeliegende Mechanismen werden eine zunehmende Progesteronwirkung in einer Lebensphase, in der anovulatorische Zyklen häufiger sind, ein gesünderes Patientinnenkollektiv bei älteren werdenden Müttern oder ein Abschilfern prämaligener oder maligner Endometriumzellen im Rahmen der Geburt angenommen (Setiawan *et al.*, 2012). Weitere Faktoren, welche einen erniedrigten Estrogenspiegel bzw. höhere Progesteronspiegel bewirken und so protektiv gegen die Entstehung eines EC wirken, sind eine späte Menarche, frühe Menopause sowie die Einnahme oraler Kontrazeptiva (Dossus *et al.*, 2010).

Dem Konsum von Nikotin wird eine antiestrogene Wirkung zugeschrieben. Der Gewichtsverlust infolge von Nikotinabusus, ein relativ gesehen früherer Menopauseneintritt im Vergleich zur nicht-konsumierenden Bevölkerung sowie Alterationen im Hormonhaushalt scheinen dabei eine Rolle zu spielen (Al-Zoughool *et al.*, 2007; Zhou *et al.*, 2008). Es wird ein verlangsamter Abbau von Progesteron und Androgenen durch den Nikotinkonsum suggeriert (Lindemann, Vatten and Eskild, 2008). In einer Metaanalyse von Zhou et al. konnte eine Risikoreduktion von postmenopausalen Raucherinnen im Vergleich zu postmenopausalen Nicht-Raucherinnen mit einem RR von 0,71 (95% CI 0,65-0,78) gezeigt werden (2008). Ähnliche Ergebnisse wurden mehrfach publiziert (Viswanathan *et al.*, 2005; Al-Zoughool *et al.*, 2007; Loerbroks *et al.*, 2007; Lindemann, Vatten and Eskild, 2008). Bei prämenopausalen Raucherinnen scheint kein protektiver Effekt zu tragen kommen (Al-Zoughool *et al.*, 2007; Zhou *et al.*, 2008). In den Studien wurde nicht zwischen den diversen histologischen Subtypen unterschieden. Es existieren jedoch auch Publikationen, in denen kein Nachweis einer Risikoreduktion durch Nikotinabusus detektiert werden konnte (Furberg and Thune, 2003; Setiawan *et al.*, 2007). Raglan et al. definieren die Beweislage zur umgekehrten Assoziation des Nikotinabusus auf die EC-Inzidenz lediglich als hinweisend (2019).

Metformin, ein Arzneimittel aus der Gruppe der Biguanide, welches als orales Antidiabetikum bei Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt wird, reduziert die hepatale

Gluconeogenese und erhöht die Insulinsensitivität über eine erleichterte periphere Glucoseaufnahme. Ein weiterer Wirkmechanismus von Metformin wird in der reduzierten Aromatase-Expression in Steatoblasten und konsekutiv in einem reduzierten Estrogenspiegel bei gleichzeitig steigender PR-Expression angenommen. Aufgrund dieser Wirkungen wird Metformin als ein potentieller Therapieansatz bei bestehendem EC, aber auch zur primären Prävention angesehen (Schmandt *et al.*, 2011). In einer rezenten Metaanalyse von Xie *et al.* sind die erfolgsversprechenden Wirkungen von Metformin jedoch relativiert worden. Metformin als Prävention eines EC scheint keinen Effekt zu haben, es wurde jedoch eine Mortalitätsreduktion (Hazard Ratio (HR) 0,62, 95% CI 0,52-0,74) und Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 2 und EC (HR 0,55, 95% CI 0,44-0,68) beschrieben (Xie, Li and Zheng, 2024).

1.4.3 Hereditäre Risikofaktoren

Laut Win, Reece und Ryan weisen Frauen, bei denen ein EC in der Verwandtschaft ersten Grades vorliegt, ein erhöhtes Risiko dafür auf, selbst an einem EC zu erkranken (RR 1,82, 95% CI 1,65-1,98). Dies wird einerseits mit einem familiären Tumorprädispositionssyndrom in Verbindung gebracht, andererseits dürfte sich auch ein innerfamiliär vorherrschender Lebensstil auf diese Risikoerhöhung auswirken (Win, Reece and Ryan, 2015).

Etwa zwei bis sechs Prozent aller EC sind auf monogene Tumorprädispositionssyndrome zurückzuführen (Gruber and Thompson, 1996; Hampel *et al.*, 2006, 2007; Leenen *et al.*, 2012; Egoavil *et al.*, 2013; Moline *et al.*, 2013; Ryan *et al.*, 2019).

In der Studie von Spurdle *et al.* wurden 32 verschiedene Gene hinsichtlich ihrer Relevanz beim hereditären Endometriumkarzinom untersucht. Nur für sechs Gene liegt ausreichende Evidenz vor, sodass diese in der Gentestung von Patientinnen mit Verdacht auf ein hereditäres Endometriumkarzinom außerhalb von Studien empfohlen werden. Diese sechs Gene umfassen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM* und *PTEN*, und werden im Falle einer pathogenen Keimbahnmutation als Lynch- bzw. Cowden-Syndrom bezeichnet. Die Autorinnen und Autoren empfehlen

die Testung anderer Gene (bspw. *POLD1*, *POLE*, *BRCA1* und *BRCA2*) im Rahmen von Studien für einen weiteren Informationszugewinn (Spurdle *et al.*, 2017).

1.4.3.1 Lynch-Syndrom

Mit einer geschätzten Prävalenz von 1:300 zählt das Lynch-Syndrom (LS) zu den häufigsten Tumorprädispositionssyndromen (Yurgelun and Hampel, 2018; Dominguez-Valentin *et al.*, 2020). Es wird durch pathogene Mutationen eines der MMR-Gene, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2*, oder seltener des *EPCAM*-Gens verursacht und folgt einem autosomal-dominanten Erbgang. Eine pathogene Veränderung des *EPCAM*-Gens führt zu einer epigenetischen Inaktivierung des nachgeschalteten *MSH2*-Gens durch eine *MSH2*-Promotormethylierung (Kaya *et al.*, 2024). Betroffene haben ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko für diverse Malignome, wie kolorektale Karzinome, EC, Ovarialkarzinome, Magenkarzinome, Pankreaskarzinome und Urogenitaltrakt-Karzinome (Dominguez-Valentin *et al.*, 2020). Bei somatischem Verlust des verbleibenden Wildtypallels (Loss of Heterozygosity (LOH)) ist der MMR-Mechanismus dieser Zelle nicht mehr funktionsfähig. Basenfehlpaarungen, Insertionen und Deletionen sind die Folge, sodass in dieser Zelle ein Entartungspotential durch die genetische Instabilität und hohe Mutationslast gegeben ist (Kaya *et al.*, 2024). Dadurch erklärt sich das signifikant jüngere Erkrankungsalter im Vergleich zur Gesamtbevölkerung (Bonadona *et al.*, 2011; Ryan *et al.*, 2017; Spurdle *et al.*, 2017). Das kumulative EC-Risiko der weiblichen Mutationsträgerinnen wird insgesamt mit 15-60% angegeben (Yurgelun and Hampel, 2018; Dominguez-Valentin *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2022). Die Penetranz und das Erkrankungsalter sind je nach betroffenem MMR-Gen und Mutationstyp variabel. In der multizentrischen Studie von Møller *et al.* wurde das höchste kumulative Erkrankungsrisiko bei pathogenen Mutationen von *MSH2* (51%), gefolgt von *MSH6* (49%) und *MLH1* (34%), sowie das niedrigste kumulative Erkrankungsrisiko bei Mutationen von *PMS2* (24%) angegeben (2017). Das jüngste mediane Erkrankungsalter wird bei *MSH2*-Mutationen (47 Jahre), *MLH1*-Mutationen (49 Jahre), gefolgt von *MSH6*-Mutationen (53 Jahre) beschrieben (Ryan *et al.*, 2017). Die Leitlinie der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) und European Society of Pathology (ESP) empfiehlt bei vorliegendem LS eine jährliche gynäkologische Untersuchung mittels Transvaginal-Sonographie (TVUS) und Endometrium-

Biopsien ab 35 Jahren, bzw. bei Vorliegen weiterer individueller Risikofaktoren bereits früher (Concin *et al.*, 2021). Die Indikation zur Hysterektomie und bilateralen Adnexektomie ist mit abgeschlossenem Kinderwunsch bzw. vor dem 40. Lebensjahr gegeben, da das Risiko für okkulte Karzinome bis zu 17% beträgt (Lachiewicz *et al.*, 2014; Concin *et al.*, 2021).

1.4.3.2 Cowden-Syndrom

Das Cowden-Syndrom, auch multiples Hamartom-Syndrom genannt, ist ein autosomal-dominant vererbtes Tumorprädispositionssyndrom, welches durch pathogene Keimbahnmutationen des Gens *PTEN* bedingt ist. Mit einer Prävalenz von 1:200.000 zählt es zu den seltenen Tumorsyndromen und ist durch eine große Variabilität hinsichtlich der Expressivität gekennzeichnet. Der Phänotyp des Cowden-Syndroms umfasst unter anderem zahlreiche benigne und maligne Haut-, Schilddrüsen-, Nieren-, Brust-, Gastrointestinal- und Endometriumläsionen (Magaña, Landeta-Sa and López-Flores, 2022). Das EC-Erkrankungsrisiko steigt ab dem 25. Lebensjahr an und beträgt als kumulatives Lebenszeitrisiko etwa 30% (Tan *et al.*, 2012). Das empfohlene Management dieser Patientinnen umfasst jährliche dermatologische Kontrollen, jährliche Mammographien und TVUS bzw. Endometriumbiopsien und Schilddrüsen-Sonographien ab 30 Lebensjahren, Colonoskopien alle zwei Jahre ab 35 Jahren und bildgebende Verfahren der Nieren alle 2 Jahre ab 40 Jahren (Ngeow and Eng, 2015).

1.5 Klassifikation des Endometriumkarzinoms

1.5.1 Histologische Klassifikation

1983 publizierte Jan v. Bokhman die Theorie der zwei Typen des EC, welche anhand klinischer, metabolischer und endokriner Merkmale unterschieden werden können und in ihrer Prognose differieren. In Typ I wurden Frauen mit Übergewicht, Hyperlipidämie, Zeichen von Hyperestrogenismus und einer Endometriumhyperplasie kategorisiert. Das Tumorgewebe der Typ I-Patientinnen zeigte einen mäßigen bis guten Differenzierungsgrad, eine hohe Expression von PR, sowie eine oberflächliche Myometriuminvasion. Die Prognose der Patientinnen mit Typ I EC war mit einem 5-Jahresüberleben von 85,6% vergleichsweise gut. In Typ II wurde kein Zusammenhang mit Übergewicht, metabolischen oder endokrinen

Erkrankungen beobachtet. Die histologischen Charakteristika des Typ II EC wurden als ein schlechter Differenzierungsgrad, eine tiefe Myometriuminfiltration, eine frühe extrauterine Metastasierung sowie eine fehlende PR-Expression beschrieben. Das 5-Jahresüberleben war in dieser Gruppe mit 58,8% deutlich geringer (Bokhman JV., 1983).

Die histologische Typisierung des EC erfolgt der Tumormorphologie entsprechend und kann nach der World Health Organization (WHO) Tumorklassifikation 2014 in eine binäre Klassifikation unterteilt werden. Als Bezeichnung werden hier ebenfalls die EC in Typ I und Typ II unterteilt. Im Gegensatz zur klinischen Klassifizierung nach Bokhman erfolgt diese allerdings anhand histologischer Merkmale.

- Typ-I-Karzinome:

In die Gruppe der Typ-I-Karzinome zählen endometrioiden Adenokarzinome und die seltenen muzinösen Adenokarzinome. Sie zeigen meist eine kräftige ER- und PR-Expression, werden in einem früheren Stadium detektiert und sind prognostisch günstiger (Lax, 2016). Molekularpathologisch finden sich Alterationen folgender Gene bzw. Proteine in unterschiedlicher Häufigkeit: *PTEN* 35-50%, MSI 20-40%, *KRAS* 15-30%, *TP53* 10-20%, β -Catenin 25-40%, p16-Inaktivierung 10%, E-Cadherin-Alteration 10-20% (Lax, 2004).

- Typ-II-Karzinome:

Typ-II-Karzinome umfassen seröse Karzinome, klarzellige Karzinome sowie Karzinosarkome und entdifferenzierte Karzinome (Lax, 2016). Bei den Typ II-Karzinomen wurden die diversen molekularen Alterationen mit folgenden Häufigkeiten beschrieben: *PTEN* 10%, MSI 0-5%, *KRAS* 0-5%, *TP53* 90%, β -Catenin 0-5%, p16-Inaktivierung 40%, E-Cadherin-Alteration 80-90% (Lax, 2004).

Die aktuelle fünfte Edition der WHO-Klassifikation der Tumore des weiblichen Genitaltrakts 2020 unterscheidet zwischen endometrioiden Karzinomen, serösen Karzinomen, klarzelligem Karzinomen, gemischtem Karzinomen, undifferenzierten Karzinomen, Karzinosarkomen und weiteren seltenen Typen, wie das „mesonephric-like“-Karzinom und „gastrointestinal mucinous type“-Karzinome. Die „gastrointestinal mucinous type“ Karzinome sind klar von den muzinösen Karzinomen zu unterscheiden, welche in der WHO-Klassifikation als Form der

low-grade endometrioiden EC gezählt werden (WHO Classification of Tumours, 2020).

Der am häufigsten vorkommende histologische Subtyp ist das endometrioide EC mit etwa 85%, gefolgt von dem serösen EC mit etwa 3-10% und dem klarzelligem EC mit <5%. Die anderen Subtypen sind als selten zu bezeichnen (siehe Abbildung 1) (Bell and Ellenson, 2019).

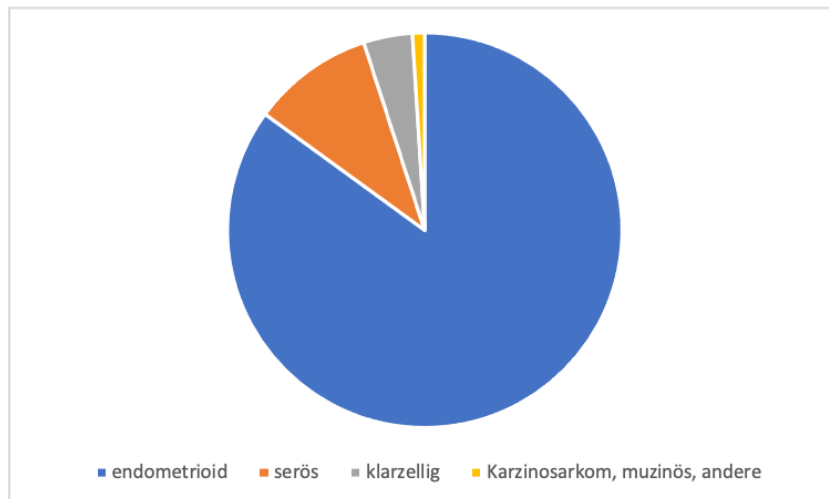


Abbildung 1: Häufigkeiten der histologischen Subtypen des EC

Am häufigsten ist das endometrioide EC mit ca. 85%, ca. 3-10% der EC fallen in die Kategorie der serösen EC, das klarzellige EC ist mit <5% vertreten, die weiteren Subtypen sind selten (Bell and Ellenson, 2019).

Laut der WHO-Klassifikation 2020 werden gemischte Endometriumkarzinome bei Vorliegen von mindestens zwei verschiedenen histologischen Subtypen diagnostiziert, wobei entweder eine klarzellige oder seröse Komponente vorliegen muss (2020). Der Anteil, den der klarzellige oder seröse Subtyp einnimmt, ist für die Definition nicht relevant (Mayr *et al.*, 2021).

Das low-grade endometrioide EC wird in dem aktuellen FIGO (Federation of Gynecology and Obstetrics) Staging 2023 als non-aggressiver Histologietyp mit einer guten Prognose genannt. Als aggressive Histologietypen, mit schlechterer Prognose, sind high-grade endometrioide EC, seröse EC, klarzellige EC, gemischte EC, undifferenzierte Karzinome, Karzin Sarkome, mesonephric-like- und gastrointestinal mucinous type Karzinome zu bewerten (Berek *et al.*, 2023).

1.5.1.1 Limitationen der histologischen Klassifikation

Insbesondere für das Verständnis der Tumorbiologie des EC, als auch als Basis für weitere Studien zu den individuellen molekularen Charakteristika des EC, haben sich die Beobachtungen von Bokhman und die histologische Typisierung als maßgeblich erwiesen. Der fortschreitende Wissenszuwachs hat gezeigt, dass die simplifizierte dichotome Trennung der Heterogenität der diversen histologischen Subtypen des EC, insbesondere der genetischen, morphologischen und prognostischen Variabilität nicht gerecht werden kann (Murali, Soslow and Weigelt, 2014).

Insbesondere die histologische Klassifikation von high-grade Tumoren unterliegen einer Interobserver Variation (Kommoss *et al.*, 2018). Zwischen 10 bis 19% der endometrioiden EC zeigen einen schlechten Differenzierungsgrad und molekulare sowie prognostische Charakteristika, welche Typ-II-Karzinomen entsprechen würden. Vice versa zeigen 20% der serösen EC lediglich eine oberflächliche myometrane Infiltration. Etwa 2% der serösen EC entwickeln sich aus einer endometrialen Hyperplasie heraus. Karzinosarkome, klarzellige, undifferenzierte oder high-grade EC finden sich in dem binären Modell nicht suffizient abgebildet (Murali, Soslow and Weigelt, 2014). Eine mangelhafte Übereinstimmung der Risikostratifizierung des Curettament-Präparates mit dem endgültigen Hysterektomie-Präparat erschweren die individuellen Therapieentscheidungen, was präoperativ vor allem für die Entscheidung bezüglich des operativen Ausmaßes und für prämenopausale Patientinnen mit dem Wunsch nach Fertilitätserhalt relevant ist (Talhouk *et al.*, 2016; Kommoss *et al.*, 2018).

Auf molekularpathologischer Ebene wurden diverse genetische Alterationen als typisch für die unterschiedlichen histologischen Subtypen des EC beschrieben, wobei hierbei ebenfalls keine strikte Trennung, sondern lediglich Tendenzen zu erkennen sind. Als Beispiel sind hier *PIK3CA*-Mutationen zu nennen, welche sowohl in 52% der endometrioiden EC als auch in 42% der serösen EC vorkommen. Pathogene *TP53*-Mutationen werden in etwa 75% der serösen EC, aber auch in 12% der endometrioiden EC detektiert (Murali, Soslow and Weigelt, 2014). Eine Assoziation des Phänotyps mit den molekularpathologischen anstatt histologischen Merkmalen erscheint daher sinnvoll.

1.5.2 Graduierung

Das endometrioiden und muzinösen EC wird nach FIGO anhand des Differenzierungsgrades in 3 Gruppen unterteilt (Soslow *et al.*, 2018):

- G1: $\leq 5\%$ solides non-glanduläres, non-squamöses Wachstum
- G2: 6-50% solides non-glanduläres, non-squamöses Wachstum
- G3: $> 50\%$ solides non-glanduläres, non-squamöses Wachstum

Da sich G1- und G2-Karzinome in ihrer Prognose und dementsprechend in ihrem therapeutischen Vorgehen kaum unterscheiden, wurde durch FIGO ein binäres Graduierungssystem von „low-grade“, welches G1 und G2 beinhaltet, und „high-grade“, das G3 entspricht, etabliert (Soslow *et al.*, 2018).

Die Anwendbarkeit der FIGO-Kriterien beschränkt sich auf die histologischen Typen des endometrioiden und muzinösen EC, die weiteren Typen des EC werden per Definition als „high grade“ klassifiziert. Des Weiteren ist die Graduierung auch in der Gruppe der p53abn/copy number high Tumoren nicht zulässig, da auch sie als „high grade“ Tumore gezählt werden. Gemischte Endometriumkarzinome werden ebenfalls als „high-grade“ angesehen. Bei Tumoren, welche in die POLEmut-Gruppe fallen, wird eine Graduierung ebenfalls als nicht zielführend betrachtet, da der Tumor als schlecht differenziert imponiert, dies jedoch nicht mit einem schlechteren Überleben assoziiert ist (Soslow *et al.*, 2018; Mayr *et al.*, 2021).

1.5.3 Lymphovaskuläre Invasion

Eine lymphovaskuläre Invasion (LVSI) wird in 8-10% der FIGO I EC detektiert und als unabhängiger Risikofaktor für lokoregionale Rezidive, Lymphknotenbefall, Fernmetastasen und konsekutiv einem schlechteren Gesamtüberleben beschrieben (Bosse *et al.*, 2015). Der Nachweis einer LVSI wird bei Vorliegen von Tumorzellen innerhalb eines durch Endothelzellen ausgekleideten Spaltraumes gestellt (Bosse *et al.*, 2015). Hierbei wird zwischen „substantieller“ und „fokaler“ LVSI differenziert. Ein negativ prognostischer Vorhersagewert wird den substantiellen LVSI zugeschrieben. Als Grenzwert für die Diagnose eines substantiellen LVSI werden laut WHO 2020 ab fünf betroffenen Lymphgefäßen gesetzt, wobei hier der weiterhin notwendige Forschungsbedarf betont wird (WHO Classification of Tumours, 2020; Berek *et al.*, 2023).

Abzugrenzen sind LVSI von Pseudoinvasionen, sogenannten MELF-Mustern (microcystic elongated and fragmented pattern), und Retraktionsartefakten, die dem histologischen Bild einer LVSI ähneln (Mayr *et al.*, 2021).

1.5.4 Molekulare Klassifikation

Die simple Einteilung in Tumortyp, Invasionstiefe und Differenzierungsgrad weisen eine erschwerte Reproduzierbarkeit auf und können nachweislich der Patientinnenselektion zur Risikostratifizierung und adjuvanten Therapieempfehlung nicht gerecht werden, sodass eine Über- oder Untertherapie nicht auszuschließen ist (Raffone *et al.*, 2021). Insbesondere high-grade Tumore, vor allem jene, welche gemischte histologische Charakteristika aufweisen, unterliegen nachweislich einem Interobserver Bias, sodass immunhistochemische Marker, wie die Bestimmung des p53-, p16- oder Hormonrezeptorstatus zielführend erscheinen (Hoang *et al.*, 2013).

1.5.4.1 „The Cancer Genome Atlas“

Im Jahr 2013 gelang im Rahmen des „The Cancer Genome Atlas“ (TCGA)-Projektes, das EC genomisch zu charakterisieren. Dabei wurden somatische Nukleotid-Substitutionen, der Mikrosatellitenstatus und somatische Kopienzahlveränderungen (SCNA) untersucht. Diese Analyse ermöglichte eine Unterteilung des EC in vier Subklassen:

- *POLE*-Mutation: Diese Gruppe ist durch Mutationen im *POLE*- Gen gekennzeichnet.
- Mikrosatelliteninstabilität (MSI): Diese Subklasse weist eine hohe Anzahl von Mikrosatellitenveränderungen auf.
- Copy-number-low (CN-low): Tumore dieser Gruppe zeigen nur wenige SCNA.
- Copy-number-high (CN-high): Diese Subklasse ist durch eine hohe Anzahl von SCNA charakterisiert.

Diese Einteilung besticht durch eine außerordentliche Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und erlaubt Aussagen zur individuellen Prognose der Patientinnen (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2013). Die Unterteilung in diese vier Subklassen hat somit wichtige Implikationen für die personalisierte

Präzisionsmedizin, indem die individuellen Therapiemöglichkeiten evaluiert und gegebenenfalls erweitert werden (Karpel *et al.*, 2023).

1.5.4.1.1 SCNA

Über Affymetrix SNP 6.0 Micorarrays wurden etwaige SCNA untersucht. Die Patientinnen wurden anhand der Ergebnisse in vier Gruppen unterteilt. Die ersten drei Gruppen beinhalteten zu 97% endometrioider EC mit ähnlichen Differenzierungsgraden (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2013).

In der ersten Gruppe wurden durchschnittlich 0,5% Genomalterationen detektiert, sodass dieser Gruppe keine signifikanten SCNA zugeschrieben wurden. Patientinnen der ersten Gruppe zeigten vergleichsweise das beste progressionsfreie Überleben (siehe Tabelle 1) (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2013).

Die dritte Gruppe wies häufigere 1q-Amplifikationen (100%) im Vergleich zur zweiten Gruppe (33%) auf. Auch das progressionsfreie Überleben wurde als schlechter im Vergleich zur zweiten Gruppe beschrieben (siehe Tabelle 1) (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2013).

Wie in Tabelle 1 dargestellt, umfasst die vierte Gruppe Tumore mit einer hohen Rate an SCNA. Diese Gruppe der CN-high unterscheidet sich sowohl hinsichtlich des wesentlich schlechteren progressionsfreien Überlebens, als auch vom zugrundeliegenden histologischen Subtypen (etwa 94% aller serösen Tumortypen, 62% der gemischten Tumortypen und etwa 25% der high-grade endometrioiden EC gehören zur Gruppe der CN-high) von den anderen Gruppen (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2013).

1.5.4.1.2 Exom-Sequenzanalyse

Im Rahmen der TCGA-genomischen Charakterisierung erfolgte außerdem eine Einteilung anhand der Ergebnisse der Exom-Sequenzanalyse, die mit einer Sequenziertiefe von mindestens 20 Sequenzen pro Base angesetzt wurde.

In der Gruppe der ultramutierten EC (Gruppe 1) wurden Transversionen (Substitution von Cytosin zu Adenin) in der Exonuklease Domäne des *POLE*-Gens (katalytische Untereinheit der DNA Polymerase Epsilon, 12q24.33) detektiert (siehe

Tabelle 1). Dabei wurden die Hotspotmutationen Pro286Arg und Val411Leu in 76% (13 von 17 Fälle) des Patientinnenkollektives mit *POLE*-Mutation beschrieben. Etwa 7% der EC im Patientinnenkollektiv des TCGA wiesen eine somatische pathogene *POLE*-Mutation auf (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2013). *POLE* ist als DNA-Polymerase an der DNA-Replikation und als DNA-Reparaturmechanismus beteiligt. Missense Mutationen der Exonuklease Domäne von *POLE* führen zu einer Kumulation von genetischen Alterationen (Meng *et al.*, 2014). Als besonderes Merkmal wird ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben dargelegt (siehe Tabelle 1) (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2013).

Die Gruppe der MSI-EC (Gruppe 2) war mit einer zehnfach höheren Mutationsfrequenz im Vergleich zu den mikrosatellitenstabilen (MSS) EC charakterisiert. Sie zeigten eine niedrige Rate an SCNA, sowie Frameshift-Deletionen in *RPL22* und pathogene *KRAS*-Mutationen (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2013).

Die Gruppe der CN-low (Gruppe 3), welche mikrosatellitenstabil war, zeichnete sich durch eine niedrige Rate an SCNA und eine geringe Mutationsfrequenz auf. Als ein Merkmal wurden *CTNNB1*-Mutationen in 52% der Proben beschrieben (siehe Tabelle 1) (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2013).

Wie in Tabelle 1 ersichtlich, konnten in serösen EC (Gruppe 4) in mehr als 90% der Fälle pathogene Mutationen in *TP53* nachgewiesen werden. Begleitend liegen oft *PIK3CA*-, *ERBB2*-, *PPP2R1A*- und *FBXW7*-Mutationen vor. Bei endometrioiden EC betrug die Häufigkeit der *TP53*-Mutationen etwa 11,4%, wobei hierbei in 50% der Proben eine begleitende *PTEN*-Mutation vorlag. Die Rate an simultanen *PTEN*-Mutationen bei pathogenen *TP53*-Mutationen eines serösen EC betrug etwa 2,6%, sodass hier von einer anderen Tumorbilogie ausgegangen wird. Da die histologische Unterscheidung zwischen high-grade endometrioiden und serösen EC einem hohen Interobserver Bias unterliegt, wird insbesondere bei diesen Subtypen ein Stellenwert in der molekularpathologischen Analyse gesehen und die Notwendigkeit der differenzierten Betrachtung der Behandlungsparadigmen, insbesondere in klinischen Studien, suggeriert. Molekulare Überschneidungen zwischen high-grade serösen Ovarialkarzinomen, basal-like Mammakarzinomen

und serösen EC werden über ähnlich hohe SCNA-Profile, eine Häufigkeit an *TP53*-Mutationen und eine niedrige Rate an *PTEN*-Mutationen beschrieben, sodass hier Potenziale für einen entitätenübergreifenden Therapieansatz möglich sind (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2013).

Tabelle 1: Charakteristika der vier Gruppen des „The Cancer Genome Atlas“

Gruppen	1	2	3	4
Charakteristik	<i>POLE</i> -Mutation (7%)	MSI (28%)	CN-low (39%)	CN-high (26%)
Mutationsfrequenz	ultramutiert – 232×10^{-6} Mutationen pro Megabase (Mb)	hypermutiert – 18×10^{-6} Mutationen pro Mb	$2,9 \times 10^{-6}$ Mutationen pro Mb	$2,3 \times 10^{-6}$ Mutationen pro Mb
Histologischer Typ	Endometrioides EC	Endometrioides EC	Endometrioides EC	Seröses, gemischtes, high-grade endometrioides EC
SCNA	keine signifikanten SCNA	wenige SCNA	wenige SCNA	hohes Maß an SCNA
Mutationen mit Häufigkeiten in der individuellen Gruppe	<i>POLE</i> (100%), <i>PTEN</i> (94%), <i>PIK3R1</i> (65%), <i>PIK3CA</i> (71%), <i>FBXW7</i> (82%), <i>KRAS</i> (53%)	MSI – zumeist <i>MLH1</i> -Promotor-methylierung <i>RPL22</i> (36,9%), <i>ARID5B</i> (23,1%,)	<i>CTNNB1</i> (52%) <i>SOX17</i> (8%)	<i>TP53</i> (90%), <i>FBXW7</i> (22%), <i>PPP2R1A</i> (22%), <i>ERBB2</i> (25%), <i>PIK3CA</i> (42%)
Progressions-freies Überleben nach 60 Monaten	~ 100%	~ 70%	~ 80%	~ 50%
mRNA- und Protein-Expression	Vermehrte TCF25 und CTU2-Expression	Verminderte <i>MLH1</i> mRNA-Expression durch <i>MLH1</i> Promotor-methylierung	Vermehrte Expression des PR	Größte Transkriptionsaktivität

In Tabelle 1 werden die vier Subgruppen des TCGA vergleichend zusammengefasst. Hierbei wird die absteigende Mutationsfrequenz von der Gruppe der *POLE*-Mutation nach CN-high deutlich. Der histologische Typ des endometrioiden EC ist in allen Gruppen vertreten, wobei in Gruppe 4 vor allem high-grade endometrioide EC inkludiert sind.

(The Cancer Genome Atlas Research Network, 2013)

1.5.4.2 Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE)

Aufgrund der technischen und finanziellen Aufwände der Sequenzierreaktionen der TCGA-Klassifikation wurden molekulare Marker, analog den Subklassen des TCGA, als „Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer“ (ProMisE)-Kriterien etabliert (Talhouk *et al.*, 2015; Kommoss *et al.*, 2018).

1. **POLE Exonukleasedomäne Mutation (POLEmut)** – analog dem ultramutierten Subtyp
2. **Mismatch-Repair-Deficient (MMRd)** – analog dem hypermutiertem Subtyp
3. **p53normal (p53norm)/No Specific Molecular Profile (NSMP)** – analog dem CN-low Subtyp
4. **p53abnormal (p53abn)** – analog dem CN-high Subtyp

Die Einteilung nach der ProMisE-Klassifikation erfolgt anhand von drei Parametern, die über die immunhistochemische Expression der p53- und MMR-Proteine sowie über eine Sequenzierung von Mutationen in der Exonuklease Domäne von *POLE* ermittelt werden (Talhouk *et al.*, 2015). Durch die Arbeitsgruppe von Talhouk *et al.* wurde gezeigt, dass diese molekulare Klassifikation bereits an dem Formalin-fixierten Präparat des Curettements zum Zeitpunkt der Diagnosestellung untersucht werden kann, da eine signifikante Übereinstimmung mit dem Ergebnis des Hysterektomiepräparates vorliegt (Sensitivität 90%, Spezifität 96%, Positiv-Prädiktiver-Wert (PPV) 90%, Negativ-Prädiktiver-Wert (NPV) 96%) (2016).

Wie in Abbildung 2 ersichtlich, wird am häufigsten, mit einem Anteil von ungefähr 50%, die molekulare Klassifikation als NSMP angewendet (Kommoss *et al.*, 2018). Etwa 25-30% aller EC werden als MMRd, ungefähr 10% als POLEmut und 10-15% als p53abn klassifiziert (Talhouk, McConechy, *et al.*, 2017; Kommoss *et al.*, 2018; Vermij *et al.*, 2020).

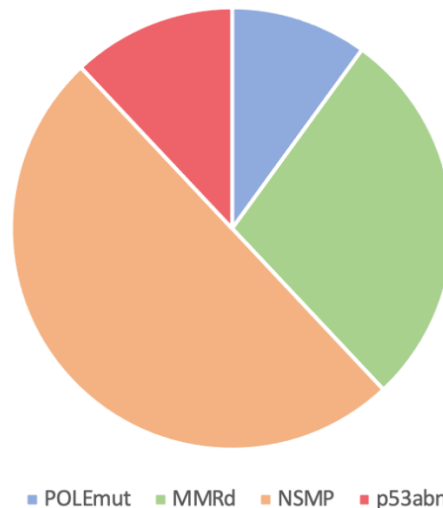


Abbildung 2: Häufigkeiten der molekularen Subgruppen des EC unabhängig vom histologischen Subtypen
 Etwa 50% der Fälle zeigen NSMP, 25-30% fallen in die Gruppe der MMRd, etwa 10-15% der EC fallen in die Gruppe der p53abn und POLEmut sind in ca. 10% der EC nachweisbar (Kommoss *et al.*, 2018).

Aufgrund der einfachen Durchführbarkeit der Analyse und der signifikanten prognostischen Aussagekraft der ProMisE-Klassifikation wird ihre Anwendung in den aktuellen ESGO/ESTRO/ESP- und ESMO-Guidelines des EC empfohlen (Talhouk *et al.*, 2015; Kommoss *et al.*, 2018; Concin *et al.*, 2021; A Oaknin *et al.*, 2022). Der Stellenwert der molekularen Klassifikation wird in allen EC, jedoch insbesondere in high-grade- und high-risk-EC, beschrieben. Die Mutationsanalyse von *POLE* in low-grade-EC, welche in die low- und intermediate-Risikogruppe fallen, muss entsprechend den ESGO/ESTRO/ESP- und ESMO-Guidelines nicht zwingend erfolgen (Concin *et al.*, 2021; A Oaknin *et al.*, 2022).

In Abbildung 3 wird der Algorithmus zur Klassifikation der molekularen Subtypen veranschaulicht. Primär ist die Bestimmung einer *POLE* EDM zu veranlassen, um zwischen *POLE*mut und *POLE* Wildtyp (*POLE*wt) zu unterscheiden. Bei *POLE*wt soll eine Immunhistochemie (IHC) der MMR-Proteine veranlasst werden. Bei negativer Proteinexpression ist die Klassifikation MMRd zutreffend. Bei positiver MMR-Proteinexpression wird eine IHC der p53-Proteinexpression angeschlossen. Dabei wird im Falle einer negativen oder übermäßigen Expression p53abn gültig, im Falle einer regulären, mosaikförmigen Expression von p53 die Gruppe der NSMP klassifiziert.

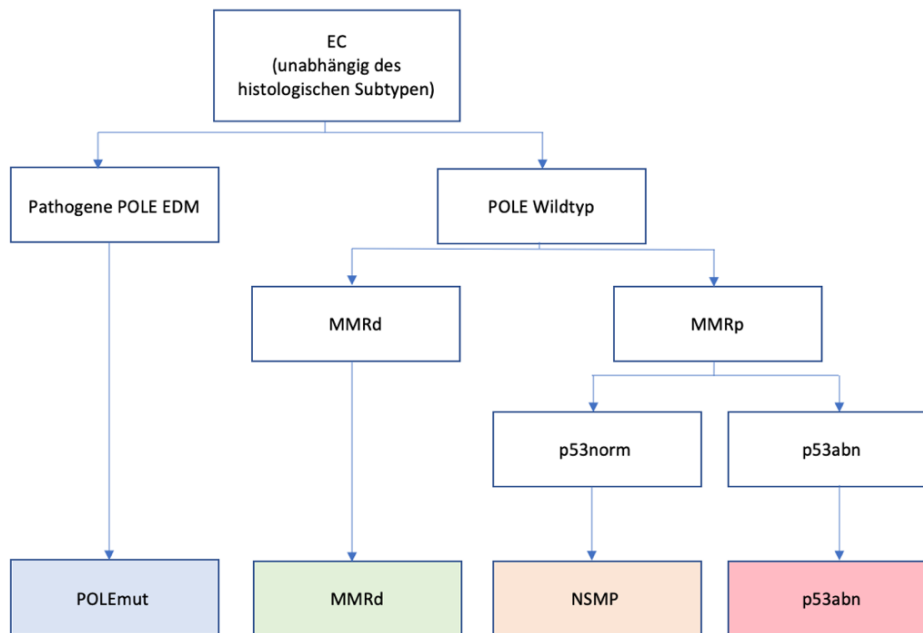


Abbildung 3: Diagnosealgorithmus für die Einteilung in die molekulare Klassifikation des EC

Primär erfolgt die Mutationsanalyse von *POLE*, bei unauffälligem *POLE*-Mutationsstatus wird eine IHC für die *MMR*-Gene bestimmt. Bei unauffälliger *MMR*-Expression soll eine IHC für *p53* angeschlossen werden. Bei Über- oder fehlender Expression wird die Klassifikation von *p53abn* gültig, andernfalls ist kein spezifisches Mutationsprofil (*NSMP*) vorherrschend. Erstellt nach dem Vorbild der *ESMO-Guideline 2022* (A Oaknin *et al.*, 2022).

1.5.4.2.1 POLEmut

Etwa 10% der EC weisen eine somatische pathogene *POLE* EDM auf (Talhok, McConechy, *et al.*, 2017; Kommoss *et al.*, 2018). Insbesondere eine Assoziation von pathogener *POLE* EDM mit high-grade endometrioiden EC wird beschrieben, jegliche andere histologische Subtypen des EC sind zu einem kleineren Anteil in der POLEmut-Gruppe vertreten (Vermij *et al.*, 2020; Huvila *et al.*, 2021). High-grade endometrioiden EC mit einer *POLE* EDM zeigen im Vergleich zu high-grade endometrioiden EC anderer molekularen Klassifikationen ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben (Meng *et al.*, 2014; Church *et al.*, 2015). Dies wird unter anderem auf eine vermehrte, der Ultramutation geschuldeten, immunmedierte T-Zell-Antwort zurückgeführt (Howitt *et al.*, 2015; van Gool *et al.*, 2016; Vermij *et al.*, 2020).

Leon-Castillo *et al.* geben eine Stratifizierung der diversen *POLE*-Mutationen hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Zugehörigkeit zum POLEmut-Subtypen an. Dabei wird eine pathogene *POLE*-EDM mit einem *POLE*-Score ≥ 4 als POLEmut eingestuft (León-Castillo, Britton, *et al.*, 2020).

1.5.4.2.2 p53abn

In der CN-high-Kohorte des TCGA war in über 90% der Patientinnen eine pathogene *TP53*-Mutation detektierbar. Eine *TP53*-Mutation ist dem CN-high-Status jedoch nicht gleichbedeutend, dennoch wird über dieses Charakteristikum ein Patientinnenkollektiv erfasst, welches eine äquivalente Prognose aufweist (Talhouk *et al.*, 2015). Das progressionsfreie 5-Jahresüberleben wurde im Vergleich zu den anderen molekularen Subtypen als signifikant schlechter bewertet (Stelloo *et al.*, 2015, 2016; Yano *et al.*, 2019). Die Arbeitsgruppe von Talhouk *et al.* konnte in „in silico“-Analysen des p53-Status ähnliche Überlebenskurven der CN-high-Subgruppen nachweisen, sodass dieses Merkmal der CN-high-Gruppe gleichgesetzt wurde (2015).

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang der immunhistochemischen Bestimmung der p53-Proteinexpression mit dem *TP53*-Mutationsstatus gezeigt werden (Sensitivität 90%, Spezifität 94%, PPV 98%, NPV 74%) (Talhouk *et al.*, 2015). Eine negative immunhistochemische Färbung oder eine immunhistochemische Überexpression in mehr als 70% der Tumorzellen entsprechen dem p53-abnorm (p53abn)-Typen, andernfalls wird die Probe als p53-normal (p53norm) klassifiziert (Talhouk *et al.*, 2016).

1.5.4.2.3 MMR-Defizient (MMRd)

In einer Studie von McConechy *et al.* zeigt die immunhistochemische Bestimmung der MMR-Proteinexpression zum Mikrosatellitenstatus eine Konkordanz von 93,3% (95% CI 85,9%-97,5%). Bei fehlender Färbung des Tumorgewebes von mindestens einem der MMR-Proteine liegt eine somatische MMRd vor, andernfalls wird die Probe als MMR-profizient (MMRp) klassifiziert (McConechy *et al.*, 2015).

In MMRd-EC scheint sich der Differenzierungsgrad nicht auf die individuelle Prognose der Patientin auszuwirken (Berek *et al.*, 2023). Etwa 10% der MMRd-EC sind auf das LS zurückzuführen, sodass im Falle des Expressionsverlustes von *MLH1*/*PMS2* die Analyse einer *MLH1*-Promotormethylierung zum Ausschluss eines LS empfohlen wird (Concin *et al.*, 2021; Post *et al.*, 2021; Kaya *et al.*, 2024). Bei fehlender *MLH1*-Promotormethylierung ist die Vorstellung an einer humangenetischen Abteilung angeraten, um so eine genetische Beratung und in

Folge eine Keimbahntestung auf das Vorliegen eines LS zu ermöglichen (Talhouk, McConechy, *et al.*, 2017). Histologisch wird eine Assoziation von MMRd mit high-grade endometrioiden EC und substantieller LVSI beschrieben (Vermij *et al.*, 2020).

1.5.4.2.4 NSMP

Die Klassifizierung von EC als NSMP erfolgt, wenn keiner der spezifischen molekularen Parameter zutrifft. Die NSMP-Kategorie umfasst überwiegend low-grade endometrioide EC und macht den größten Anteil aller EC aus (Vermij *et al.*, 2020).

Kennzeichnend für NSMP-Tumore sind Alterationen in den PI3K-Akt- und Wnt-Signalwegen, welche bei etwa 50% auf eine Mutation in Exon 3 von *CTNNB1* zurückgeführt werden (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2013). *CTNNB1*-Mutationen in low-grade endometrioiden EC werden mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert, weshalb weitere Forschung zur Evaluierung einer weiteren molekularen Subklasse der *CTNNB1*-Mutationen sinnvoll erscheint (Liu *et al.*, 2014; Kurnit *et al.*, 2017). Travaglino *et al.* konnten eine immunhistochemische Proteinexpression von β -Catenin als sensitiven und spezifischen Marker für *CTNNB1*-Mutationen in Exon 3 nachweisen (2019). Bei high-grade endometrioiden EC, welche in die NSMP-Kategorie fallen und eine negative ER-Expression in der IHC zeigen, wird ebenfalls eine vergleichsweise schlechtere Prognose beobachtet (Berek *et al.*, 2023).

1.5.4.2.5 Multiple-Classifier

In etwa drei bis fünf Prozent der EC zeigen mindestens zwei molekulare Parameter, was sie zu sogenannten „Multiple-Classifier“ Tumoren macht. Die Anwendung aller verfügbaren diagnostischen Verfahren ist für eine präzise Klassifizierung notwendig (Talhouk, McConechy, *et al.*, 2017; Concin *et al.*, 2021).

Die konträren prognostischen Merkmale von p53abn- und POLEmut bzw. MMRd-Tumoren unterstreichen die Notwendigkeit einer adäquaten Typisierung in eine molekulare Subklasse, um eine angemessene Therapieempfehlung abgeben zu können. León-Castillo, Gilvazquez *et al.* untersuchten 167 Multiple-Classifer-EC, um deren tumorbiologisches Verhalten und die Prognose dieser heterogenen

Tumore zu evaluieren. Dabei wurden POLEmut-p53abn- und MMRd-p53abn-Tumore in ihrer Mutationslast, SCNA und ihrem histopathologischen Erscheinungsbild den POLEmut bzw. MMRd-Tumoren gleichgesetzt (León-Castillo, Gilvazquez, *et al.*, 2020). Dies deutet darauf hin, dass genetisch heterogene Gruppen von ultra- und hypermutierten Tumoren sekundär begleitende *TP53*-Mutationen in bis zu 42% der Fälle entwickeln. Auch das vergleichsweise schlechte progressionsfreie 5-Jahresüberleben von p53abn-EC (70,8%) konnte bei POLEmut-p53abn- (94,1%) bzw. MMRd-p53abn-EC (92,2%) nicht nachgewiesen werden (León-Castillo, Gilvazquez, *et al.*, 2020; Vermij *et al.*, 2020).

POLEmut-EC, welche eine MMRd aufweisen, wird als seltenes Ereignis beschrieben. Dabei gleichen POLEmut-MMRd-Tumore in ihrer genomischen Charakteristik POLEmut-MMRp-EC. Aufgrund der begrenzten Fallzahlen kann derzeit nur eine Tendenz bezüglich des progressionsfreien 5-Jahresüberlebens beschrieben werden, die der Prognose von POLEmut-EC ähnlich ist. Daher werden diese Fälle laut aktuellem Wissensstand als POLEmut klassifiziert (León-Castillo, Britton, *et al.*, 2020).

Für „Triple-Classifizier“ Tumore, die POLEmut, MMRd und p53abn erfüllen, wird laut aktuellem Wissensstand bei begrenzter Datenlage die Klassifizierung als POLEmut empfohlen (León-Castillo, Gilvazquez, *et al.*, 2020).

1.5.5 FIGO-Klassifikation und ESGO/ESTRO/ESP-Risikogruppen

Die Relevanz der molekularen Klassifikation zeigt sich unter anderem in den Risikogruppen der ESGO, ESTRO und ESP sowie in dem FIGO-Staging von 2023, in der die molekularen Informationen zur Risikostratifizierung miteinbezogen werden (Concin *et al.*, 2021; Berek *et al.*, 2023).

1.5.5.1 FIGO-Klassifikation

Die Ausprägung der Tumorbelastung kann in der FIGO-Klassifikation angegeben werden. Sie beschreibt die lokale Tumorausdehnung, einen etwaigen Lymphknotenbefall sowie das Auftreten von Metastasen. Die endgültige FIGO-Klassifikation sollte basierend auf operativ-histologischen Befunden erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2022).

In Tabelle 2 findet sich die 2021 veröffentlichte und bis 2023 angewandte Stadieneinteilung nach FIGO, welche ungeachtet der histomorphologischen Parameter klassifiziert.

Tabelle 2: FIGO-Klassifikation Endometriumkarzinom 2021

FIGO I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri	
	IA	begrenzt auf Endometrium ODER Myometriuminfiltration < 50%
	IB	Myometriuminfiltration ≥ 50%
FIGO II	Infiltration des Stromas der Cervix uteri, jedoch keine Ausbreitung jenseits des Uterus	
FIGO III	lokale und/oder regionale Ausbreitung des Tumors	
	IIIA	Infiltration der Uterusserosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
	IIIB	Vaginal- und/oder Parametrienbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
	IIIC	Metastase der pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten
		IIIC1 Metastasen in Beckenlymphknoten
	IIIC2 Metastasen in paraaortalen Lymphknoten	
FIGO IV	Ausbreitung auf Blasen- und/oder Rektumschleimhaut und/oder Fernmetastasen	
	IVA	Infiltration der Blasen- und/oder Rektumschleimhaut
	IVB	Fernmetastasen, inklusive intraabdomineller Metastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in inguinalen und anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen und/oder Beckenlymphknoten)

erstellt nach dem Vorbild des FIGO Cancer Reports 2021 (Koskas *et al.*, 2021)

In der FIGO-Klassifikation 2023 (siehe Tabelle 3) wurde die Stadieneinteilung um den Einbezug des Histologietypen und der LVSI erweitert.

Tabelle 3: FIGO-Klassifikation Endometriumkarzinom 2023

begrenzt auf Uterus und Ovarien		
FIGO I	IA	begrenzt auf das Endometrium ODER non-aggressiver Histologietyp, entsprechend low-grade endometrioid mit einer Myometriuminfiltration < 50% des Myometriums, ohne oder nur fokale LVSI ODER Erkrankung mit guter Prognose
	IA1	non-aggressiver Histologietyp auf einen Endometriumpolypen begrenzt ODER auf das Endometrium beschränkt
	IA2	non-aggressiver Histologietyp mit < 50% Myometriuminfiltration ohne oder nur fokale LVSI
	IA3	low-grade endometrioides EC auf den Uterus und Ovarien begrenzt mit guter Prognose*
	IB	non-aggressiver Histologietyp mit Myometriuminfiltration ≥ 50%, ohne oder nur fokale LVSI
	IC	aggressiver Histologietyp auf Endometriumpolypen oder Endometrium begrenzt
Infiltration des Stromas der Cervix ohne extrauterine Ausbreitung ODER substantielle LVSI ODER aggressiver Histologietyp mit Myometriuminfiltration		
FIGO II	IIA	Infiltration der Uterusserosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
	IIB	substantielle LVSI eines non-aggressiven Histologietypen
	IIC	aggressiver Histologietyp mit Myometriuminfiltration
lokale und/oder regionale Ausbreitung des Tumors unabhängig des Histologietypens		
FIGO III	IIIA	Infiltration der Uterusserosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
	IIIA1	Ausbreitung auf Ovarien oder Tuba uterina (ausgenommen Kriterien von FIGO IA3 sind zutreffend)
	IIIA2	Beteiligung der uterinen Subserosa oder Durchbrechen der uterinen Serosa
	IIIB	Vaginal- und/oder Parametrien- und/oder Beckenperitoneumbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
	IIIB1	Vaginal- und/oder Parametrienbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
	IIIB2	Metastase des Beckenperitoneums
	IIIC	Metastase der pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten
	IIIC1	Metastasen der Beckenlymphknoten
	IIIC1i	Mikrometastasen
	IIIC1ii	Makrometastasen
	IIIC2	Metastasen der paraaortalen Lymphknoten bis zu den Nierengefäßen, mit oder ohne Metastasen der Beckenlymphknoten
IIIC2i	Mikrometastasen	
IIIC2ii	Makrometastasen	
Infiltration der Blasen- und/oder Rektumschleimhaut und/oder Fernmetastasen		
FIGO IV	IVA	Infiltration der Blasen- und/oder Rektumschleimhaut
	IVB	abdominale peritoneale Metastasen außerhalb des Beckenperitoneums
	IVC	Fernmetastasen, inklusive Metastasen der extra- oder intraabdominalen Lymphknoten kranial der Nierengefäße, Lunge, Leber, Gehirn oder Knochen

* gute Prognose, wenn folgende Kriterien zutreffen: 1) oberflächliche Myometriuminfiltration <50%; 2) keine substantielle LVSI; 3) keine weiteren Metastasen; 4) ovarielle unilaterale Beteiligung, auf das Ovar beschränkt ohne Kapselinvasion oder -ruptur

erstellt nach dem Vorbild des FIGO Staging Update 2023 (Berek et al., 2023)

1.5.5.2 ESGO/ESTRO/ESP-Risikogruppen

Ein prognostischer Informationszugewinn durch die molekulare Klassifikation wird insbesondere bei Low-, Intermediate- und High-Risk Risikogruppen des EC gesehen, um die adjuvante Therapie festzulegen. Eine Konstellation aus histomorphologischen Merkmalen wie histologischer Tumortyp, LVSI, FIGO-Graduierung und FIGO-Klassifikation, gepaart mit molekularpathologischen Merkmalen, der immunhistochemischen Bestimmung von p53- und MMR-Proteinen sowie dem *POLE*-Mutationsstatus, hat sich bezüglich der Risikoevaluierung als prognostische Marker erwiesen (Concin *et al.*, 2021).

In Tabelle 4 werden die Risikogruppen von „Low-Risk“ bis „Advanced Metastatic“ bei unbekannter oder bekannter molekularer Klassifikation nach den ESGO/ESTRO/ESP-Guidelines beschrieben.

Tabelle 4: Prognostische Risikogruppen

Risikogruppe	Molekulare Klassifikation unbekannt	Molekulare Klassifikation bekannt
Low	FIGO IA endometrioid EC UND low-grade UND ohne oder nur fokale LVSI	FIGO I-II, POLEmut EC ohne Tumorrest
		FIGO IA, MMRd/NSMP endometrioid EC UND low-grade UND ohne oder nur fokale LVSI
Intermediate	FIGO IB endometrioid EC UND low-grade UND ohne oder nur fokale LVSI	FIGO IB, MMRd/NSMP endometrioid EC UND low-grade UND ohne oder nur fokale LVSI
	FIGO IA endometrioid EC UND high-grade UND ohne oder nur fokale LVSI	FIGO IA MMRd/NSMP endometrioid EC UND high-grade UND ohne oder nur fokale LVSI
	FIGO IA non-endometrioid* OHNE Myometriuminvasion	FIGO IA p53abn UND/ODER non-endometrioid* EC ohne Myometriuminvasion
High-Intermediate	FIGO I endometrioid EC UND substantielle LVSI jeglicher Graduierung und unabhängig der Myometriuminvasion	FIGO I MMRd/NSMP endometrioid EC UND substantielle LVSI jeglicher Graduierung und unabhängig der Myometriuminvasion
	FIGO IB high-grade endometrioid EC jeglichen LVSI-Status	FIGO IB MMRd/NSMP high-grade endometrioid EC, mit oder ohne LVSI
	FIGO II	FIGO II MMRd/NSMP endometrioid EC
High	FIGO III-IVA ohne Tumorrest	FIGO III-IVA MMRd/NSMP endometrioid EC ohne Tumorrest
	FIGO I-IVA non-endometrioides* EC mit Myometriuminvasion und ohne Tumorrest	FIGO I-IVA p53abn EC mit Myometriuminvasion ohne Tumorrest
		FIGO I-IVA NSMP/MMRd seröse, undifferenzierte EC oder Karzinosarkome mit Myometriuminvasion, ohne Tumorrest
Advanced metastatic	FIGO III-IVA mit Tumorrest	FIGO III-IVA mit Tumorrest, jeglichen molekularen Tumortyps
	FIGO IVB	FIGO IVB jeglichen molekularen Tumortyps

*non-endometrioid= seröse, klarzellige, undifferenzierte, gemischte Karzinome, Karzinosarkom

LVSI (lymphovaskuläre Invasion), MMRd (Mismatch Repair defizient), NSMP (No Specific Molecular Profile), p53abn (p53 abnorm), POLEmut (*POLE* Exonuklease Domäne Mutation)

erstellt nach dem Vorbild der ESGO/ESTRO/ESP Guidelines (Concin *et al.*, 2021)

1.6 Diagnostik

In der deutschen AWMF-Leitlinie wird die Hysteroskopie (HSK) und fraktionierte Curettage nach wie vor als Goldstandard zur Diagnose eines EC angeführt (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2022). Die Sensitivität der Curettage zur Detektion eines EC wird mit ca. 98% angegeben. Die minimalinvasive Methode der Endometriumbiopsie per Pipelle, die ohne Lokal- oder Allgemeinnarkose durchgeführt werden kann, weist eine Sensitivität von bis zu 96% auf (Huang *et al.*, 2007). Als Limitation der Pipelle werden jedoch fokale Läsionen in Form eines Polypen beschrieben, welche über die vakuumaspirierte Methode eventuell nicht erfasst werden (Al-Azemi *et al.*, 2004). Als Leitsymptom des EC gilt die abnorme uterine Blutung. Das EC der postmenopausalen Patientin wird in mehr als 90% in Form einer Postmenopausenblutung symptomatisch. Das kumulative EC-Risiko bei Vorliegen einer Postmenopausenblutung liegt bei 9% (95% CI 8-11%) (Clarke *et al.*, 2018). Abnorme uterine Blutungen bei prämenopausalen Frauen haben in etwa 1,3% (95% CI 0,96-1,8%) der Fälle als Ursache eine EIN oder EC (Pennant *et al.*, 2016). Dementsprechend wird ein Diagnosealgorithmus anhand klinischer Risikofaktoren (HRT, Adipositas, Lynch-Syndrom, Diabetes), TVUS (doppelte Endometriumdicke, sonographische Beschaffenheit des Endometriums) und Zytologie empfohlen. Bei prämenopausalen Frauen mit Blutungsanomalien wird eine sonographische doppelte Endometriumdicke (DED) >20mm, bei postmenopausalen Frauen eine sonographische DED >3mm als Grenzwert für die Indikation einer HSK und fraktionierten Curettage angegeben (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2022).

Anhand des Materials der Endometriumbiopsie sollen der histologische Typ und der Differenzierungsgrad sowie die molekulare Klassifikation bestimmt werden. Präoperative Staging-Untersuchungen umfassen einen Experten-TVUS oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Beckens zur Evaluierung der Tumorausdehnung und je nach klinischem und pathologischem Risiko eine Computertomographie (CT) des Thorax, Abdomens und Beckens sowie ggf. ein Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positronen-Emission-Tomographie-(FDG-PET-)CT (Concin *et al.*, 2021).

1.6.1 IHC der MMR- und p53-Proteine

Als Vorzüge der IHC im Vergleich zu molekulargenetischen Untersuchungen werden die Kosteneffizienz, breitere Verfügbarkeit und Praktikabilität genannt (Talhok *et al.*, 2015).

Singh *et al.* beschreiben die diversen immunhistochemischen Färbemuster einer pathogenen *TP53*-Mutation. Eine Überexpression von p53 im Tumorzellkern oder Zytoplasma sowie eine fehlende Expression werden als p53abn klassifiziert (Singh *et al.*, 2020). Die Akkumulation des p53-Proteins im Tumorzellkern wird auf pathogene Missense-Mutationen von *TP53* zurückgeführt. Mutationen, welche die C-terminale Region des p53-Proteins verändern, verursachen eine Akkumulation von p53 im Zytoplasma der Tumorzelle. Spleiß- oder Nonsense-Mutationen werden mit einer fehlenden p53-Proteinexpression assoziiert. Der sogenannte Wild-type-pattern bezeichnet eine variierende Intensität und ein Mosaikfärbemuster in 1-80% der Zellkerne und wird einer regulären Proteinexpression (=p53norm) gleichgesetzt (Singh *et al.*, 2020). Der immunhistochemische Nachweis einer aberranten p53-Expression bei POLEwt und MMRp zeigt eine Sensitivität von 97,7% (95% CI 91,9-99,7%) und Spezifität von 88,9% (95% CI 73,9-96,9%) für eine pathogene *TP53*-Mutation.

Laut McConechy *et al.* erlaubt die immunhistochemische Bestimmung der MMR-Proteinexpression eine valide Aussage über das Vorliegen einer MSI im Tumorgewebe (Sensitivität 88,5%, Spezifität 95,2%, PPV 88,5%, NPV 95,2%). Eine Färbung des Tumorgewebes mit Anti-MLH1, -MSH2, -MSH6 und -PMS2 gibt Aufschluss über eine somatische MMRd bei fehlender Färbung mindestens eines dieser Zielproteine, andernfalls liegt eine MMRp vor (McConechy *et al.*, 2015).

1.6.2 Mutationsstatus von *POLE* mittels Sanger-Sequenzierung oder NGS

Die DNA-Extraktion erfolgt aus dem Formalin-fixierten und in Paraffin eingebetteten Tumorblock. Anschließend wird nach der DNA-Quantifizierung eine PCR-basierte Amplifikation mit speziellen Primern für die *POLE*-Exonuklease-Domäne der Exons 9 bis 14 durchgeführt. Die Library wird dann über Next-Generation-Sequencing (NGS) oder Sanger-Sequenzierung sequenziert und bioinformatisch analysiert

(Talhok *et al.*, 2016). Die Variantendetektion soll anhand des POLE-Score von Leon-Castillo, Britton *et al.* erfolgen (2020).

1.7 Therapie

Die präoperative Evaluierung der Tumorausdehnung nimmt einen wesentlichen Stellenwert in der Planung des Therapiemanagements ein. Wenn eine operative Komplettresektion unter Berücksichtigung der etwaigen Morbidität möglich ist, wird eine primär chirurgische Therapie angestrebt.

Die Wahl der operativen Methode wird in Abhängigkeit der Tumorausdehnung, des histologischen Subtypen und der klinischen Merkmale (z.B. BMI, Karnofsky-Index) gestellt. Insbesondere in Frühstadien des EC (FIGO I-II) werden die Einsatzgebiete der Laparoskopie (LSK) beschrieben. Die Prognose hinsichtlich des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens der primär per LSK operierten Patientinnen unterscheidet sich nicht von derjenigen der Patientinnen, die per Laparotomie operiert wurden. Die postoperative Morbidität und Dauer der Krankenhausaufenthalte sind bei der LSK allerdings signifikant geringer (Perrone *et al.*, 2012; Walker *et al.*, 2012; Janda *et al.*, 2017). Der Vorteil des robotischen Zugangswegs wird vor allem bei adipösen und morbidem Patientinnen gesehen (Uwins *et al.*, 2021).

Durch die primär chirurgische Therapie ist die optimale Zytoreduktion, also operative Komplettresektion, zu erzielen. Ein postoperativ verbleibender Tumorrest geht mit einem kürzeren medianen Überleben sowie einer signifikant höheren Rate an postoperativen Komplikationen, Intensivaufenthalten und längeren postoperativen Krankenhausaufenthalten einher, sodass die Evaluierung der Operabilität gegenüber einer primären konservativen Therapie dieser Patientinnen von besonderer Wichtigkeit ist (Lambrou *et al.*, 2004; Rauh, Staples and Duska, 2020).

Als Basis der operativen Therapie, die bei jedem operablen Stadium gilt, wird die totale Hysterektomie und bilaterale Salpingo-Oophorektomie genannt. Ein Belassen der Ovarien wird bei prämenopausalen Patientinnen mit einem endometrioiden low-grade-EC im Stadium IA ohne hereditäre Risikofaktoren als Möglichkeit nach entsprechender Aufklärung der Patientin angesehen (Concin *et al.*, 2021). Das weitere operative Ausmaß wird stadiengerecht adaptiert. Das Risiko für pelvine oder

paraaortale Lymphknotenmetastasen hängt von dem histologischen Typen, der Tumorausbreitung und dem Differenzierungsgrad ab (Katsoulakis *et al.*, 2014). Eine Empfehlung zur Lymphonodektomie wird ab FIGO IB, einem schlechten Differenzierungsgrad oder einer non-endometrioiden Histologie gegeben (A Oaknin *et al.*, 2022). Im Vergleich zur klassischen systematischen Lymphonodektomie zeigt die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SNB) eine äquivalente Testgenauigkeit zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei signifikant geringerer interventionsassoziierten Morbidität (How *et al.*, 2018; Bogani *et al.*, 2019; Accorsi *et al.*, 2020). Dies rechtfertigt die Implementierung der SNB bei FIGO I-II unabhängig von der prognostischen Risikogruppe (Concin *et al.*, 2021; A Oaknin *et al.*, 2022).

Im Falle einer klinisch zervixüberschreitenden Tumorausdehnung wird eine radikale Hysterektomie mit einer Parametrienresektion unter Mitnahme einer Vaginalmanschette zur Komplettresektion empfohlen (Signorelli *et al.*, 2009). Non-endometrioiden EC weisen in etwa 15% der Fälle Metastasen des Omentum majus auf, sodass eine infracoliche Omentektomie bei serösen, undifferenzierten EC und Karzinosarkomen ab FIGO I indiziert ist (Kaban *et al.*, 2018; Concin *et al.*, 2021).

Wie in Tabelle 5 ersichtlich wird der Stellenwert der molekularen Klassifikation insbesondere in der adjuvanten Therapie deutlich.

Für POLEmut FIGO I-II wird bei sehr guter Prognose ohne adjuvante Therapie kein Vorteil einer adjuvanten Therapie gesehen (Church *et al.*, 2015; Stelloo *et al.*, 2016; Concin *et al.*, 2021). Die Datenlage zur adjuvanten Therapie bei POLEmut ab FIGO III ist aktuell nicht ausreichend, allerdings wird in diversen Modellen eine exzellente Prognose unabhängig vom Stadium suggeriert (Léon-Castillo *et al.*, 2020).

Etwa 75% der lokoregionalen Rezidive des EC treten vaginal auf (Creutzberg *et al.*, 2011). Eine Radiotherapie (RTX) in Form der vaginalen Brachytherapie (VBT) gilt als nebenwirkungsarme Therapieoption zur Senkung der Rate an vaginalen Rezidiven in der Intermediate-Risikogruppe. Das Gesamtüberleben wird dadurch allerdings nicht beeinflusst (Ørtoft, Hansen and Bertelsen, 2013). Das Therapiemanagement von p53abn EC ohne Myometriuminvasion unterliegt einer kontroversen Datenlage (Barney *et al.*, 2013; Concin *et al.*, 2021). Bei Vorliegen

zusätzlicher Risikofaktoren für ein Rezidiv im Becken, wie beispielsweise ab einem FIGO II Stadium, p53abn oder substantielle LVSI, wird eine External-Beam-Radiotherapy (EBRT) zur Senkung dieses Risikos empfohlen (Wortman *et al.*, 2018; Concin *et al.*, 2021).

In dem PORTEC-3-Trial wurde die adjuvante Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen RTX bei High-Risk-EC untersucht. Das High-Risk-EC wurde laut PORTEC-3 als ein high-grade endometrioides EC FIGO IB, ein endometrioides EC FIGO II-III ohne postoperativen Tumorrest oder ein non-endometrioides EC charakterisiert. Die Radiochemotherapie umfasste zwei Zyklen Cisplatin während der RTX und vier Zyklen Carboplatin und Paclitaxel nach der RTX. Damit konnte ein signifikanter Überlebensvorteil in der Kohorte der Radiochemotherapie mit einem 5-Jahresüberleben von 81,4% (95% CI 77,2-85,8%) im Vergleich zur RTX-Kohorte mit einem 5-Jahresüberleben von 76,1% (95% CI 71,6-80,9%) erzielt werden (HR 0,7 (95% CI 0,51-0,97)). Insbesondere ab einem FIGO-Stadium III bzw. bei einem serösen Histologietyp ist die kombinierte Radiochemotherapie zu empfehlen, obwohl die Nebenwirkungen in diesem Therapiearm überwiegen (de Boer *et al.*, 2019). Eine statistisch signifikante Verbesserung des Überlebens nach einer kombinierten Radiochemotherapie wird auch bei p53abn EC unabhängig vom histologischen Subtypen gesehen. Dabei wird eine Risikogruppe, abgesehen von den serösen EC, erfasst, die signifikant von der multimodalen Therapieform profitiert (Léon-Castillo *et al.*, 2020).

Eine Studie von de Jonge *et al.* konnte eine Assoziation von *TP53*-Mutationen mit einer homologen Rekombinationsdefizienz (HRD) nachweisen, weshalb die additive Therapiemöglichkeit mit Poly(ADP-Ribose) Polymerase- (PARP-)Inhibitoren derzeit untersucht wird (2019). In etwa 25% der p53abn-EC liegt eine *ERBB2*-Mutation vor, welche in einer HER2/neu-Überexpression resultieren kann. In einem Phase-II-Trial konnte ein signifikant längeres progressionsfreies und Gesamtüberleben bei Zugabe von Trastuzumab, einem monoklonalen HER2-Rezeptor-Antikörper, zu der CTX mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zur CTX alleine bei HER2/neu-positiven serösen EC FIGO III-IV nachgewiesen werden (Fader *et al.*, 2020). Die Studie von Leslie *et al.* konnte einen Vorteil im progressionsfreien und Gesamtüberleben durch die Zugabe von Bevacizumab, einem monoklonalen VEGF-Antikörper, zu der adjuvanten CTX bei Patientinnen mit einem p53abn-EC

nachweisen (2021). Bei p53norm-Tumoren konnte kein signifikanter Unterschied der beiden Therapiearme beobachtet werden. Dies suggeriert *TP53*-Mutationen als potentiellen Biomarker für das Ansprechen auf diese anti-angiogene Therapie (Leslie *et al.*, 2021).

Bei MMRd-EC des Stadiums FIGO I-II wurde kein Vorteil einer additiven CTX beschrieben (Léon-Castillo *et al.*, 2020). Die RTX hingegen zeigte ein verbessertes krankheitsspezifisches Überleben bei MMRd-EC im Vergleich zu MMRp-EC, sodass eine MMRd als prädiktiver Marker für das Ansprechen auf eine RTX angenommen werden kann (Reijnen *et al.*, 2019). Die hohe Tumormutationslast der MMRd erklärt die vermehrte Expression von Neoantigenen. Dies wiederum führt zu einer vermehrter Immunantwort mit beispielsweise tumorinfiltrierenden Lymphozyten und so zu einer steigenden Expression von Immuncheckpoint-Proteinen. Diese können wiederum als möglicher therapeutischer Angriffspunkt gesehen werden (Vermij *et al.*, 2020). Sogenannte Immuncheckpoint-Inhibitoren wie der monoklonale Antikörper für Programmed-Death-1 (PD-1) und Programmed-Death-Ligand-1 (PD-L1) zeigen hochwirksame Ergebnisse bei fortgeschrittenen MMRd-EC (Ana Oaknin *et al.*, 2022). Einer Kombination mit einer RTX wird eine synergistische Wirkung zugeschrieben (Gong *et al.*, 2018).

In der Studie von Léon-Castillo *et al.* konnte in der Gruppe NSMP keine signifikante Wirkung durch eine Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen RTX festgestellt werden. Dies wird einerseits auf eine kleine Fallzahl und andererseits auf die molekulare Heterogenität dieser Subgruppe zurückgeführt. Weitere Studien zur weiteren Differenzierung dieser unspezifischen Subgruppe könnten in Zukunft Informationen zu einer adäquaten adjuvanten Therapie liefern (Léon-Castillo *et al.*, 2020).

Tabelle 5: adjuvante Therapieempfehlung nach primärer Operation anhand der Risikoklassifizierung

Risikogruppe	Risikogruppenbeschreibung	Adjuvante Therapieempfehlung
Low	FIGO I-II, POLEmut EC ohne Tumorrest	keine adjuvante Therapie empfohlen
	FIGO IA, MMRd/NSMP endometrioides EC UND low-grade UND ohne oder nur fokale LVSI	
Intermediate	FIGO IB, MMRd/NSMP endometrioides EC UND low-grade UND ohne oder nur fokale LVSI	VBT
	FIGO IA MMRd/NSMP endometrioides EC UND high-grade UND ohne oder nur fokale LVSI	
	FIGO IA p53abn UND/ODER non-endometrioides EC ohne Myometriuminvasion	VBT +/- CTX
High-Intermediate	FIGO I MMRd/NSMP endometrioides EC UND substantielle LVSI jeglicher Graduierung und Myometriuminvasion	VBT +/- EBRT (bei substantieller LVSI und/oder FIGO II) +/- CTX (high-grade und/oder substantielle LVSI)
	FIGO IB MMRd/NSMP high-grade endometrioides EC, mit oder ohne LVSI	
	FIGO II MMRd/NSMP endometrioides EC	
High	FIGO III-IVA MMRd/NSMP endometrioides EC ohne Tumorrest	CTX +/- EBRT
	FIGO I-IVA p53abn EC mit Myometriuminvasion ohne Tumorrest	
	FIGO I-IVA NSMP/MMRd seröse, undifferenzierte EC oder Karzinosarkome mit Myometriuminvasion, ohne Tumorrest	

LVSI (lymphovaskuläre Invasion), MMRd (Mismatch Repair defizient), NSMP (No Specific Molecular Profile), p53abn (p53 abnorm), POLEmut (*POLE* Exonuklease Domäne Mutation), VBT (vaginale Brachytherapie), EBRT (External Beam Radiotherapy), CTX (Chemotherapie)

(Concin et al., 2021; A Oaknin et al., 2022)

1.8 Assoziation der ProMisE-Kriterien mit klinischen Faktoren

Angesichts der diversen molekularen Charakteristika, histologischen Merkmale und der divergierenden Prognose können die unterschiedlichen molekularen Subgruppen als eigene Krankheitsbilder mit potentiell individuellen Pathogenesen und unterschiedlichen klinischen Phänotypen betrachtet werden. Durch die Kenntnis möglicher Risikofaktoren und ein besseres Verständnis der Tumorbilogie sind präventive Maßnahmen, eine adäquate Prognoseeinschätzung sowie individualisierte Therapieansätze möglich. Daher ist die Charakterisierung der klinischen Phänotypen in Assoziation mit der molekularen Subgruppe ein sinnvoller Ansatz zum besseren Verständnis dieser heterogenen Erkrankung (Raffone *et al.*, 2021).

1.8.1 MMRd

Die klinischen Merkmale der Patientinnen der MMRd-Gruppe zeigen im Vergleich zu den anderen molekularen Subgruppen sowohl hinsichtlich des Alters als auch des BMI intermediäre Werte (Talhouk *et al.*, 2015; Talhouk, McConechy, *et al.*, 2017; Kommos *et al.*, 2018; Kolehmainen *et al.*, 2021). Sowohl der zugrundeliegende histologische Typ als auch der Differenzierungsgrad und das vorliegende FIGO-Stadium zeigen ein heterogenes Risikoprofil. Das endometrioide EC macht in dieser molekularen Gruppe zwar den größten Anteil der vorhandenen histologischen Typen aus, allerdings werden variable Anteile non-endometrioider Histologien von 9-25% angegeben (Talhouk *et al.*, 2015; Talhouk, McConechy, *et al.*, 2017; Kommos *et al.*, 2018; Kolehmainen *et al.*, 2021). Der Differenzierungsgrad reicht von low- bis high-grade (Talhouk *et al.*, 2015; Talhouk, McConechy, *et al.*, 2017; Kommos *et al.*, 2018; Kolehmainen *et al.*, 2021). Etwa 70-80% der MMRd-EC werden in einem früherem Tumorstadium als FIGO I detektiert (Talhouk, McConechy, *et al.*, 2017; Kommos *et al.*, 2018; Kolehmainen *et al.*, 2021). Hinsichtlich der Myometriuminvasion und der LVSI zeigt das MMRd-EC ein ähnlich aggressives Verhalten wie das p53abn-EC (Talhouk, McConechy, *et al.*, 2017; Kommos *et al.*, 2018; Britton *et al.*, 2019; Kolehmainen *et al.*, 2021).

1.8.2 POLEmut

Patientinnen der POLEmut-Kohorte werden in diversen Studien als signifikant jünger im Vergleich zu Patientinnen der anderen molekularen Subgruppen beschrieben (Talhouk *et al.*, 2015; Talhouk, McConechy, *et al.*, 2017; Kommoss *et al.*, 2018; Timmerman *et al.*, 2020; Kolehmainen *et al.*, 2021). Auch der BMI der Patientinnen der POLEmut-Gruppe wird in multiplen Studien als signifikant geringer berichtet (Talhouk *et al.*, 2015; Talhouk, McConechy, *et al.*, 2017; Britton *et al.*, 2019; Kolehmainen *et al.*, 2021). Der häufigste vorliegende Histologietyp ist in dieser Subgruppe das endometrioides EC (Talhouk *et al.*, 2015; Talhouk, McConechy, *et al.*, 2017; Kommoss *et al.*, 2018; Britton *et al.*, 2019; Timmerman *et al.*, 2020; Kolehmainen *et al.*, 2021). Die Tumorausdehnung der POLEmut-Subgruppe entspricht signifikant häufiger einem FIGO-I-Stadium als in den anderen molekularen Subgruppen (Talhouk *et al.*, 2015; Talhouk, McConechy, *et al.*, 2017; Kommoss *et al.*, 2018; Timmerman *et al.*, 2020; Kolehmainen *et al.*, 2021).

1.8.3 NSMP

Die Patientinnen-Kohorte der NSMP hat im Vergleich zu den anderen molekularen Subgruppen einen signifikant höheren BMI (Talhouk *et al.*, 2015; Britton *et al.*, 2019; Timmerman *et al.*, 2020; Kolehmainen *et al.*, 2021). Das Alter dieser Subgruppe liegt vergleichsweise in einem intermediären Bereich (Talhouk, McConechy, *et al.*, 2017; Kommoss *et al.*, 2018). Als Tumorcharakteristika werden hauptsächlich low-grade endometrioiden EC beschrieben (Talhouk *et al.*, 2015; Talhouk, McConechy, *et al.*, 2017; Kommoss *et al.*, 2018; Britton *et al.*, 2019; Timmerman *et al.*, 2020; Kolehmainen *et al.*, 2021). Bezüglich der Tumorausdehnung befinden sich je nach Literatur etwa 70-86% der NSMP-EC in Tumorstadium FIGO I (Talhouk, McConechy, *et al.*, 2017; Kommoss *et al.*, 2018; Britton *et al.*, 2019; Timmerman *et al.*, 2020; Kolehmainen *et al.*, 2021).

1.8.4 P53abn

Die Patientinnen-Gruppe der p53abn-EC werden in diversen Studien als signifikant älter im Vergleich zu den anderen molekularen Subtypen charakterisiert (Talhouk *et al.*, 2015; Talhouk, McConechy, *et al.*, 2017; Kommoss *et al.*, 2018; Kolehmainen *et al.*, 2021). Der BMI dieser Subgruppe ist im Vergleich zu den Gruppen der NSMP

und MMRd-EC signifikant geringer (Talhok *et al.*, 2015; Talhok, McConechy, *et al.*, 2017). Die Tumorcharakteristika deuten auf einen aggressiveren Tumortyp hin. Der Anteil an non-endometrioiden Histologietypen, tiefer Myometriuminfiltration, G3-Differenzierungsgrad und substantieller LVSI sowie ein höheres Tumorstadium ab FIGO II ist vergleichsweise höher (Talhok *et al.*, 2015; Talhok, McConechy, *et al.*, 2017; Kommos *et al.*, 2018; Kolehmainen *et al.*, 2021).

1.8.5 Nikotinabusus

Die Datenlage zur Auswirkung eines Nikotinabusus auf die Entstehung eines EC ist heterogen. Eine Studie zur Assoziation von Rauchen mit den individuellen molekularen Subtypen ist nach meinem Kenntnisstand zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit nicht veröffentlicht. Ein risikoerhöhender Effekt von Nikotinabusus auf *TP53*-mutierte Mammakarzinome wird suggeriert, weshalb eine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Nikotinabusus und molekularer Klassifikation von Interesse sein könnte (Gammon *et al.*, 1999; Van Emburgh *et al.*, 2008).

Im Rahmen dieser Studie wird ein möglicher Zusammenhang zwischen bekannten klinischen Risikofaktoren wie Alter, BMI und Nikotinabusus, mit den ProMisE-Subgruppen in einem österreichischen Patientinnenkollektiv untersucht.

2 Ziele und Hypothese

Die Tumorentität des EC weist eine große Bandbreite an molekulargenetischen Veränderungen mit konsekutiv unterschiedlicher Prognose auf, sodass eine Unterteilung in die Subklassen und eine entsprechende Anpassung der adjuvanten Therapie zielführend ist. Infolgedessen müssen auch die klinischen Risikofaktoren und gegebenenfalls die Pathogenese der diversen molekularen Subklassen differenziert betrachtet werden, um eine individuelle Risikoerfassung, Prävention und Therapie im Rahmen der Präzisionsmedizin zu etablieren.

Das Hauptziel ist, einen Zusammenhang zwischen den klinischen Faktoren Alter, Body-Mass-Index sowie Nikotinabusus und den ProMisE-Kriterien des EC in einer österreichischen Bevölkerung zu evaluieren. Als Nebenziel wird ein Zusammenhang der Tumorcharakteristika Hormonrezeptorstatus, histologischer Subtyp bzw. FIGO-Stadien mit den ProMisE-Kriterien des EC untersucht.

2.1 Nullhypothese

Als Nullhypothese wird die Annahme getroffen, dass in unserem Patientinnenkollektiv keine signifikanten Assoziationen zwischen den genannten klinischen Faktoren bzw. Tumorcharakteristika mit den molekularen Subklassen bestehen.

2.2 Alternativhypothese

Als Alternativhypothese wird angenommen, dass Assoziationen der klinischen Faktoren bzw. Tumorcharakteristika mit den ProMisE-Kriterien bestehen.

3 Material und Methoden

3.1 Patientencharakteristika

Vor Beginn der Arbeit wurde ein positives Ethikvotum bei der Ethikkommission des Krankenhauses Barmherzige Brüder Wien eingeholt.

Diese retrospektive unizentrische Datenanalyse schließt Patientinnen ein, welche in den Jahren 2017 bis 2023 mit einem EC diagnostiziert und diesbezüglich im Krankenhaus Barmherzige Brüder Wien behandelt wurden sowie die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen.

Die Parameter für diese retrospektive Studie ergaben sich aus klinisch relevanten Daten, welche für die Studie aus den elektronischen Krankenakten in eine Datenbank zusammengeführt wurden, weshalb keine studienbezogene Mehrintervention, zusätzliche Untersuchungen oder studienassoziierte Interaktionen mit den Patientinnen notwendig waren.

Die klinischen Faktoren wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) herangezogen.

3.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Alter \geq 18a
- Diagnostiziertes Endometriumkarzinom, mit bekannten Informationen bezüglich somatischer P53- und MMR-Proteinexpression sowie *POLE*-Mutationsstatus
- Kenntnis über klinische Faktoren inkl. Alter, BMI, Nikotinabusus zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie FIGO-Stadium

Ausschlusskriterium:

- Vorbekanntes Tumorsyndrom

3.1.2 Variablen und Parameter

Für diese Studie wurden zahlreiche Variablen und Parameter berücksichtigt. Tabelle 6 zeigt die berücksichtigten Variablen mit den jeweiligen Ausprägungen, dem Skalenniveau und der Datenquelle.

Die Patientinnencharakteristika Alter, BMI und ein etwaiger Nikotinabusus zum Zeitpunkt der Diagnose wurden aus der Krankengeschichte entnommen.

Die Histologie wurde binär als endometrioid und non-endometrioid kategorisiert.

Der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes wurde gemäß den histologischen Ausprägungen G1, G2 und G3 übernommen. Für einige statistische Analysen wurde der Differenzierungsgrad dichotomisiert, wobei G1 und G2 als low-grade bzw. G3 als high-grade eingestuft wurden. Es ist allerdings zu beachten, dass gemäß den Leitlinien p53abn-EC per Definition als high-grade klassifiziert werden. In dieser Studie wurde der Differenzierungsgrad jedoch ausschließlich auf Basis der histologischen Einteilung vorgenommen, was dazu führen kann, dass p53abn-EC entsprechend der histologischen Beurteilung als low-grade eingestuft wurden.

Das FIGO-Stadium wurde gemäß der Klassifikation von 2021 eingeteilt. Für einige statistische Analysen wurden die FIGO-Stadien dichotomisiert, wobei FIGO IA bis II als frühes EC und FIGO III bis IV als fortgeschrittenes EC kategorisiert wurden.

Registriert wurden folgende Variablen und Parameter:

Tabelle 6: Beschreibung der erhobenen Variablen/Parameter

Variable/Parameter	Kategorien/Einheiten	Skalenniveau	Datenquelle
Alter	Jahre	Metrisch	Patidok
BMI	kg/m ²	Metrisch	Patidok
Nikotinabusus	Ja, Nein	Nominal	Patidok
Erstdiagnose	Jahr und Monat	Metrisch	Patidok
Histologie	endometrioid, non-endometrioid	Nominal	Patidok
Differenzierungsgrad	G1, G2, G3 sowie binär als low-grade, high-grade	Ordinal	Patidok
MMR-Expression	MMRd, MMRp	Nominal	Patidok
P53-Expression	P53abn, p53wt	Nominal	Patidok
POLE-Mutationsstatus	POLEmut, POLEwt	Nominal	Patidok
ER-Status	ER-, ER+	Ordinal	Patidok
PR-Status	PR-, PR+	Ordinal	Patidok
Lymphovaskuläre Invasion	L0, L1	Ordinal	Patidok
FIGO-Stadium (2021)	FIGO I-IV sowie binär als früh (IA-II) und fortgeschritten (III-IV)	Ordinal	Patidok
Operative Therapie	Ja, Nein	Nominal	Patidok
Adjuvante Chemotherapie	Ja, Nein	Nominal	Patidok
Adjuvante Radiotherapie	Ja, Nein	Nominal	Patidok

3.2 Statistik

Statistische Analysen wurden mit der statistischen Software R (R Version 4.4.0) durchgeführt (R Core Team, 2024). Dabei wurden die Packages tidyverse und readxl für die Datenbearbeitung, ggplot2 für die Erstellung der Grafiken sowie die Packages psych, car und nnet für die Durchführung der statistischen Analysen eingesetzt.

3.2.1 Statistische Analysen

Die Studienpopulation wurde mit deskriptiven Analysen zu Alter bei ED, BMI, Raucherstatus, Differenzierungsgrad, histologischer Subtyp, FIGO-Stadium, ER- und PR-Status, LVSI, Operation (OP), adjuvante CTX, adjuvante RTX, *POLE*-Mutationsstatus, MMR-Proteinstatus und p53-Proteinstatus beschrieben. Mittels Shapiro-Wilk-Test wurden kontinuierliche Parameter auf Normalverteilung getestet.

Es erfolgte eine Gruppeneinteilung anhand der ProMisE-Kriterien, wobei aufgrund der geringen Anzahl von lediglich 12 getesteten *POLE*-Mutationsstatus und davon einer Patientin mit *POLE*-EDM die Kohorte der POLEmut nicht in die weiteren Analysen miteinbezogen wurde. Die Zuordnung zu den ProMisE-Gruppen MMRd, p53abn und NSMP erfolgte unabhängig vom Vorliegen einer *POLE*-Sequenzierung. Die quantitativen Merkmale wurden bei normalverteilten Parametern mit Mittelwert, Standardabweichung (SD) und Median beschrieben. Die qualitativen Merkmale wurden nach absoluten und prozentualen Häufigkeiten in den jeweiligen molekularen Subgruppen dargestellt.

Mittelwertvergleiche zwischen zwei Gruppen wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Zwischen den ProMisE-Gruppen wurden die Mittelwerte metrisch skaliert Variablen bei Normalverteilung mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA), bei Nicht-Normalverteilung mit Kruskal-Wallis-Test verglichen. Kategorielle Variablen wurden mit χ^2 -Test bzw. bei Zelhäufigkeiten <10 mittels exaktem Fisher-Test untersucht. Bei signifikanten Ergebnissen wurden paarweise Vergleiche als Post-hoc-Test durchgeführt und diese aufgrund des multiplen Testens mithilfe der Holm-Korrektur verifiziert.

Eine graphische Darstellung der metrischen Variablen Alter und BMI wurde über einen Boxplot veranschaulicht. Die kategoriellen Variablen wurden mittels Balkendiagrammen dargestellt.

Sechs Sets von bivariaten multinomialen logistischen Regressionen wurden durchgeführt, um den Einfluss der jeweiligen klinischen Patientinnencharakteristik Alter, BMI bzw. Raucherstatus auf die abhängige Variable ProMisE-Gruppe zu untersuchen. Dabei wurden Alter und BMI als stetige Variablen in die Modelle einbezogen. Zusätzlich wurden zwei multiple multinomiale logistische Regressionsmodelle erstellt, die alle drei klinischen Patientinnencharakteristika (Alter, BMI und Raucherstatus) als Prädiktoren beinhalten. Die multiplen Regressionen untersuchen separate Einflüsse der drei vorher genannten klinischen Merkmale auf die ProMisE-Klassifikation – die erste mit der Referenzkategorie MMRd, die zweite mit der Referenzkategorie p53abn – nach Adjustierung für die übrigen klinischen Merkmale.

Außerdem wurde die ProMisE-Gruppe (MMRd, p53abn, NSMP) als Einflussfaktor in sechs bivariate logistische Regressionsmodelle für die Tumorcharakteristika (Differenzierungsgrad, Histologie, FIGO-Stadium, ER- und PR-Status sowie LVSI) inkludiert.

Die Ergebnisse der Regressionsmodelle werden als Odds Ratios (OR) mit Angabe von 95% Konfidenzintervallen (CI) berichtet. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

3.2.2 Begründung der Fallzahl

Die Fallzahl ergab sich aus der Anzahl der Patienten, welche zwischen Januar 2017 und Dezember 2023 an der Abteilung für Gynäkologie der Barmherzigen Brüder Wien behandelt wurden. Es wurde mit circa 200 Patientinnen gerechnet, die die In- und Exklusionskriterien erfüllen, daher wurde auf eine formale Fallzahlplanung verzichtet.

3.3 Datenschutz

Vor der statistischen Analyse wurden die Patientinnen anonymisiert. Dafür wurden die Personendaten durch eine individuelle Identifikation ersetzt und so ein Rückschluss auf individuelle Patientendaten verunmöglicht.

3.4 Informationszugewinn und Risikoevaluierung

Abgesehen von den potentiellen Risiken hinsichtlich des Datenschutzes, wurden die Patientinnen aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie keinen additiven Risiken ausgesetzt.

3.5 Methoden der klinischen und molekularen Klassifikation

Die Gruppierung des FIGO-Stadiums wurde mit FIGO IA, IB, II und III-IV veranlasst, da sich die Risikoklassifizierung und dementsprechend die adjuvante Therapieempfehlung in den früheren Tumorstadien IA-II unter Einbeziehung der molekularen und histologischen Charakteristika deutlich unterscheidet. Fortgeschrittene Tumorstadien (FIGO III-IV) werden laut Risikoklassifizierung immer als High-Risk-EC eingestuft.

3.5.1 Immunhistochemie

Die IHC zur MMR- und p53-Statusbestimmung wurde durch die zuständige pathologische Abteilung entsprechend der evidenzbasierten Empfehlungen durchgeführt. Dabei wurde ein Expressionsverlust eines MMR-Proteins als MMRd charakterisiert. P53 wurde bei Unter- oder Überexpression als p53abn beschrieben.

Dabei ist zu erwähnen, dass bei externer Diagnosestellung des EC die IHC von anderen pathologischen Instituten als dem Krankenhaus Barmherzige Brüder Wien durchgeführt wurde.

3.5.2 *POLE*-Sequenzierung

Die Sequenzierung des *POLE*-Mutationsstatus wurde durch die molekularpathologische Abteilung durchgeführt. Es wurde eine Library-Erstellung mittels TP65-Custom Panel (Panelgröße 213Kbp) und folgend eine massive parallele Sequenzierung mit Illumina veranlasst. Dabei erfolgte eine Exom-Sequenzierung von 65 tumorrelevanten Genen zur Detektion von Einzelnukleotid-Varianten (SNVs), Insertionen, Deletionen und InDels. Folgende Gene wurden analysiert: *ABL1, AKT1, AKT2, ALK, APC, AR, ARID1A, ATM, BRAF, BRCA1, BRCA2, CALR, CCND1, CDH1, CDK4, CDK6, CDKN2A, CTNNB1, DDR2, EGFR, ERBB2, ERBB3, ESR1, FBXW7, FGFR1, FGFR2, FGFR3, GATA3, HRAS, IDH1, IDH2, JAK2, KEAP1, KIT, KRAS, LRP1B, MAP2K1, MAP2K2, MET, MLH1, MPL, MSH2, MSH3, MSH6, MTOR, NRAS, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PALB2, PDGFRA, PDGFRB, PIK3CA, PIK3R1, POLE, PTEN, PTPRT, RB1, RET, ROS1, SMAD4, SMO, STK11, TERT, TP53*.

Die Annotation und Filterung der nachgewiesenen Sequenzvarianten wurde über die Datenbanken dbSNP, EXAC, 1000 Genome Project, NHLBI Exome Sequencing Project, ENIGMA und Global Minor Allele Population Frequency durchgeführt.

4 Resultate

4.1 Patientinnenkollektiv

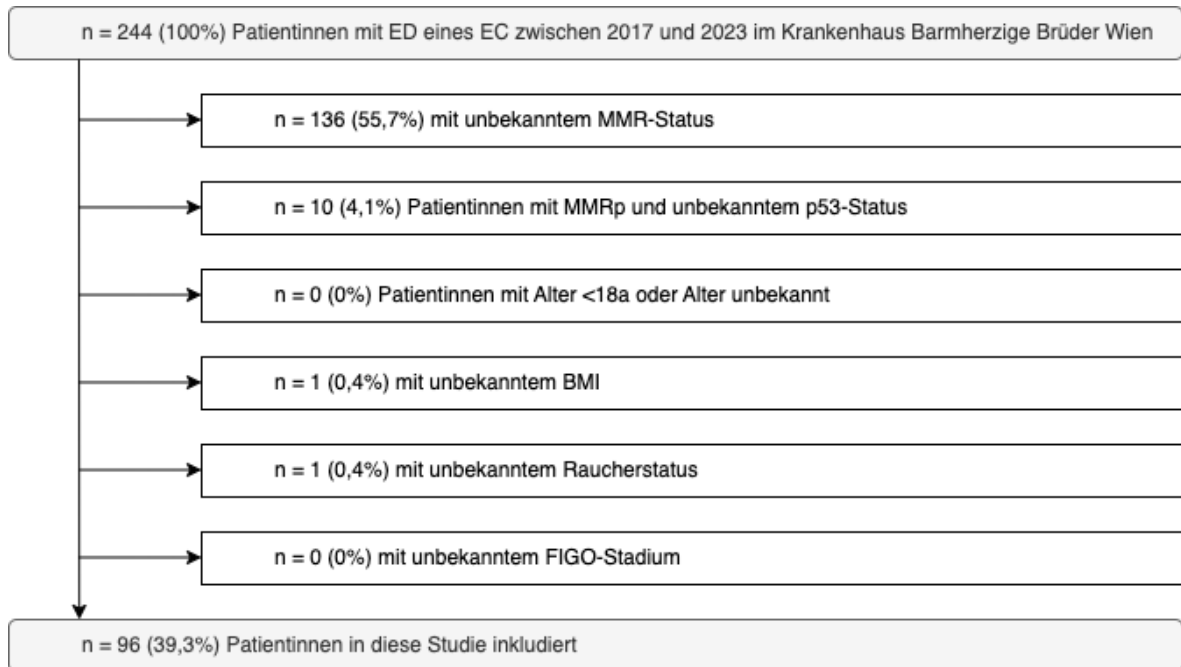


Abbildung 4: Flussdiagramm entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien

ED – Erstdiagnose; EC – Endometriumkarzinom; MMR – Mismatch Repair; MMRp – MMR-Profizienz; BMI – Body Mass Index

Nach einer Reduktion der doppelt vorkommenden Patientinnen konnten 244 Patientinnen mit einer ED eines EC zwischen 2017 und 2023 identifiziert werden. Von diesen 244 Patientinnen wurden 148 Patientinnen (60,7%) aufgrund nicht erfüllter Einschlusskriterien ausgeschlossen. Patientinnen mit einem vorbekanntem Tumorsyndrom und minderjährige Patientinnen waren nicht vorliegend. Initial wurden 136 Patientinnen (55,7%) wegen eines unbekanntem MMR-Status exkludiert. In Folge wurden 10 Patientinnen (4,1%) aufgrund eines unbekanntem p53-Status ausgeschlossen. Von den verbliebenen Patientinnen wurde eine Patientin aufgrund eines unbekanntem BMI und eine Patientin aufgrund eines unbekanntem Raucherstatus exkludiert. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden somit 96 Patientinnen (39,3%) in diese Studie inkludiert.

Um trotz des Ausschlusses von 60,7% des Patientinnenkollektives einen Selektionsbias auszuschließen, wurden die Kollektive der ein- und ausgeschlossenen Patientinnen miteinander verglichen.

Table 7: Vergleich ein- vs. ausgeschlossene Patientinnen

Variable	Ausgeschlossene Patientinnen	Eingeschlossene Patientinnen	p-Wert
Alter in Jahren	63,07 (SD 10,49)	62,15 (SD 11,44)	0,515
BMI in kg/m ²	30,63 (SD 8,26)	30,49 (SD 7,55)	0,892
Nikotinabusus positiv	12,6%	9,6%	0,945
Differenzierungsgrad high-grade	13,2%	7,0%	0,543
Histologie non-endometrioide	9,8%	2,9%	0,049*
FIGO-Stadium (2021) fortgeschritten (III-IV)	6,4%	3,4%	0,657
LVSI positiv	5,5%	3,2%	0,810

* $p < 0,05$

Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patientinnen (62,15 Jahre (SD 11,44)) unterschied sich nicht signifikant von dem Durchschnittsalter der ausgeschlossenen Patientinnen (63,07 Jahre (SD 10,49)) ($t(242) = 0,65178$, $p = 0,515$).

Auch der BMI der eingeschlossenen Patientinnen (30,49 kg/m² (SD 7,55)) war nicht signifikant unterschiedlich zu dem BMI der ausgeschlossenen Patientinnen (30,63 kg/m² (SD 8,26)) ($t(234) = 0,13584$, $p = 0,892$).

Bei dem eingeschlossenen Patientinnenkollektiv waren 9,6% Raucherinnen, die ausgeschlossenen Patientinnen hatten einen Raucherinnen-Anteil von 12,6% ($\chi^2(1) = 0,0047024$, $p = 0,945$).

Die eingeschlossenen Patientinnen weisen einen Anteil von 7,0% high-grade Karzinomen auf, bei den ausgeschlossenen Patientinnen lagen bei 13,2% high-grade Karzinome vor. Trotz des höheren Anteils von high-grade EC bei den ausgeschlossenen Patientinnen besteht auch hinsichtlich des Differenzierungsgrades kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientinnenkollektiven ($\chi^2(1) = 0,36926$, $p=0,543$).

Der größere Anteil an high-grade EC ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass im eingeschlossenen Patientinnenkollektiv bei 2,9% non-endometrioide EC, bei den ausgeschlossenen Patientinnen allerdings bei 9,8% non-endometrioide EC vorlagen. Dieser Unterschied ist die einzige signifikante Unterscheidung beider Patientinnenkohorten (exakter Fisher-Test, $p = 0,049$).

Bezüglich des binären FIGO-Stadiums (früh vs. fortgeschritten) gab es keine signifikanten Unterschiede beider Gruppen (exakter Fisher-Test, $p = 0,657$).

Der LVSI der eingeschlossenen Patientinnen zeigte in 3,2% der Fälle eine positive Klassifizierung, bei den ausgeschlossenen Patientinnen lag bei 5,5% ein positives Ergebnis vor, sodass sich die beiden Gruppen auch bei der lymphovaskulären Invasion nicht signifikant voneinander unterscheiden (exakter Fisher-Test, $p = 0,810$).

Tabelle 8: Beschreibung der Studienpopulation nach den ProMisE-Kriterien

Variable	gesamt	POLEmut	MMRd	p53abn	NSMP	p-Wert ^a
Anzahl Patientinnen	96 (100%)	1 (1,0%)	40 (41,7%)	11 (11,5%)	44 (45,8%)	
Alter bei ED						0,721
Durchschnitt	62,1	62,0	61,6	64,7	62,0	
SD	11,4		11,7	10,6	11,6	
Median	62	62	62,5	62	62	
BMI						0,303
Durchschnitt	30,5	23,1	29,8	28,2	31,9	
SD	7,5		7,0	8,0	7,8	
Median	29,2	23,1	28,9	27,7	30,05	
Nikotinabusus						0,316
negativ	74 (77,1%)	0 (0,0%)	28 (70,0%)	9 (81,8%)	37 (84,1%)	
positiv	22 (22,9%)	1 (100%)	12 (30,0%)	2 (18,2%)	7 (15,9%)	
Differenzierungsgrad						<0,001***
low-grade	79 (82,3%)	1 (100%)	30 (75,0%)	5 (45,5%)	43 (97,7%)	
high-grade	17 (17,7%)	0 (0,0%)	10 (25,0%)	6 (54,5%)	1 (2,3%)	
Histologie						0,002**
endometrioid	89 (92,7%)	1 (100%)	38 (95,0%)	7 (63,6%)	43 (97,7%)	
non-endometrioid	7 (7,3%)	0 (0,0%)	2 (5,0%)	4 (36,4%)	1 (2,3%)	
Stadium (FIGO 2021)						0,356
IA	49 (51,0%)	0 (0,0%)	17 (42,5%)	6 (54,5%)	26 (59,1%)	
IB	25 (26,0%)	1 (100%)	10 (25,0%)	2 (18,2%)	12 (27,3%)	
II	14 (14,6%)	0 (0,0%)	7 (17,5%)	2 (18,2%)	5 (11,4%)	
III-IV	8 (8,3%)	0 (0,0%)	6 (15,0%)	1 (9,1%)	1 (2,3%)	
ER						0,105
negativ	1 (5,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	
positiv	19 (95,0%)	1 (100%)	5 (100%)	1 (50,0%)	12 (100%)	
fehlt	76	0	35	9	32	
PR						0,491
negativ	2 (18,2%)	0 -	0 (0,0%)	1 (50,0%)	1 (12,5%)	
positiv	9 (81,8%)	0 -	1 (100%)	1 (50,0%)	7 (87,5%)	
fehlt	85	1	39	9	36	
LVSI						0,009**
negativ	81 (92,0%)	1 (100%)	28 (82,4%)	10 (90,9%)	42 (100%)	
positiv	7 (8,0%)	0 (0,0%)	6 (17,6%)	1 (9,1%)	0 (0,0%)	

fehlt	8	0	6	0	2	
OP						0,727
nein	3 (3,1%)	0 (0,0%)	2 (5,0%)	0 (0,0%)	1 (2,3%)	
ja	93 (96,9%)	1 (100%)	38 (95,0%)	11 (100%)	43 (97,7%)	
Adjuvante CTX						<0,001***
nein	75 (79,8%)	1 (100%)	28 (73,7%)	4 (36,4%)	42 (95,5%)	
ja	19 (20,2%)	0 (0,0%)	10 (26,3%)	7 (63,6%)	2 (4,5%)	
fehlt	2	0	2	0	0	
Adjuvante RTX						<0,001***
nein	40 (42,6%)	1 (100%)	14 (36,8%)	0 (0,0%)	25 (56,8%)	
ja	54 (57,4%)	0 (0,0%)	24 (63,2%)	11 (100%)	19 (43,2%)	
fehlt	2	0	2	0	0	
POLE Mutationsstatus						
POLEwt	11 (91,7%)	0 (0,0%)	4 (100%)	3 (100%)	4 (100%)	
POLEmut	1 (8,3%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
fehlt	84	0	36	8	40	
MMR-Proteinstatus						
MMRp	56 (58,3%)	1 (100%)	0 (0,0%)	11 (100%)	44 (100%)	
MMRd	40 (41,7%)	0 (0,0%)	40 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
p53-Proteinstatus						
p53norm	78 (85,7%)	1 (100%)	33 (94,3%)	0 (0,0%)	44 (100%)	
p53abn	13 (14,3%)	0 (0,0%)	2 (5,7%)	11 (100%)	0 (0,0%)	
fehlt	5	0	5	0	0	

^a die statistischen Tests wurden exklusive der POLEmut-Gruppe durchgeführt

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Quantitative Parameter werden mit Mittelwert, Standardabweichung (SD) und Median angegeben. Qualitative Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten beschrieben.

Tabelle 8 beschreibt die Studienpopulation, welche die Einschlusskriterien erfüllt haben. Die Patientinnencharakteristika werden als Alter bei ED, BMI und Raucherstatus dargestellt. Die Tumoreigenschaften werden über den Differenzierungsgrad, die Histologie, das FIGO-Stadium, ER-, PR-Status und LVSI beschrieben. Das Therapiemanagement wird mit den Variablen OP, adjuvante CTX und adjuvante RTX veranschaulicht. Die molekularen Eigenschaften werden mit dem POLE-Mutationsstatus, dem MMR- und dem p53-Proteinstatus erklärt.

96 Patientinnen haben die Einschlusskriterien erfüllt. Davon gehörte eine Patientin in die POLEmut-Gruppe (1,0%), 40 Patientinnen in MMRd (41,7%), 11 Patientinnen in p53abn (11,5%) und 44 Patientinnen in die NSMP-Gruppe (45,8%). Zwei Patientinnen erfüllen per definitionem die Kategorie „multiple classifier“, wobei eine MMRd und p53abn bestehen, sodass beide Patientinnen der Gruppe MMRd zugeordnet werden. Eine Sequenzierung der Exonukleasedomäne von *POLE* wurde bei 12 der 96 Patientinnen durchgeführt.

Wie in Tabelle 8 ersichtlich beträgt das Durchschnittsalter in der gesamten Studienpopulation 62,1 Jahre (SD 11,4 Jahre, Median 62 Jahre). Das höchste Durchschnittsalter liegt in der Gruppe der p53abn mit 64,7 Jahren (SD 10,6 Jahre, Median 62 Jahre) vor. Eine einfaktorische ANOVA zeigte allerdings keine signifikanten Altersunterschiede zwischen den diversen ProMisE-Gruppen (exkl. POLEmut) ($F(2, 92) = 0,328$, $p = 0,721$).

Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. stellt die Mittelwerte und Verteilung des Alters bei ED der verschiedenen molekularen Subklassen als Boxplot graphisch dar.

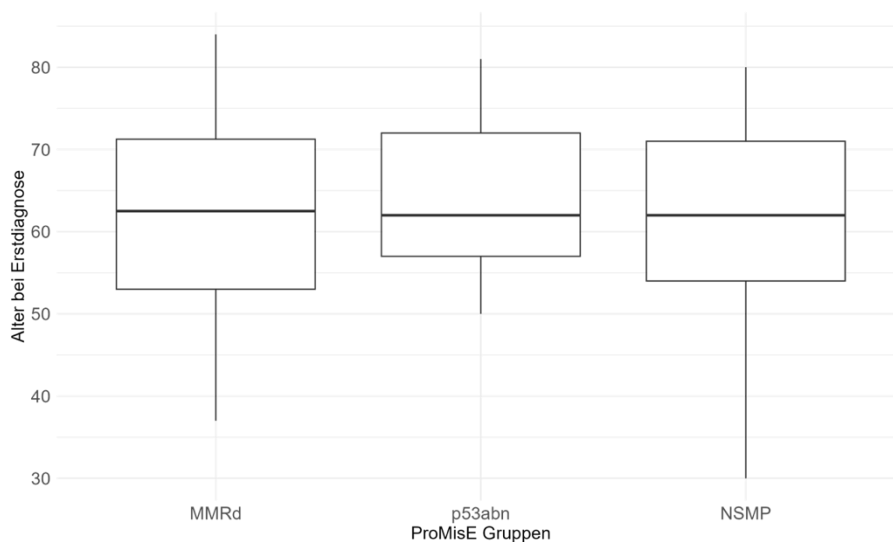


Abbildung 5: Boxplot für Alter bei ED nach molekularer Subklasse

Wie in Tabelle 8 dargestellt beträgt der durchschnittliche BMI der gesamten Studienpopulation $30,5 \text{ kg/m}^2$ (SD $7,5 \text{ kg/m}^2$, Median $29,2 \text{ kg/m}^2$). Den höchsten BMI weist die Gruppe der NSMP ($31,9 \text{ kg/m}^2$ (SD $7,8 \text{ kg/m}^2$, Median $30,05 \text{ kg/m}^2$)) auf. Ein Kruskal-Wallis-Test zeigt auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den diversen ProMisE-Gruppen ($\chi^2(2) = 2,3897$, $p = 0,303$).

Eine graphische Veranschaulichung der BMI-Verteilung nach den molekularen Subklassen ist mittels Boxplot in Abbildung 6 ersichtlich.

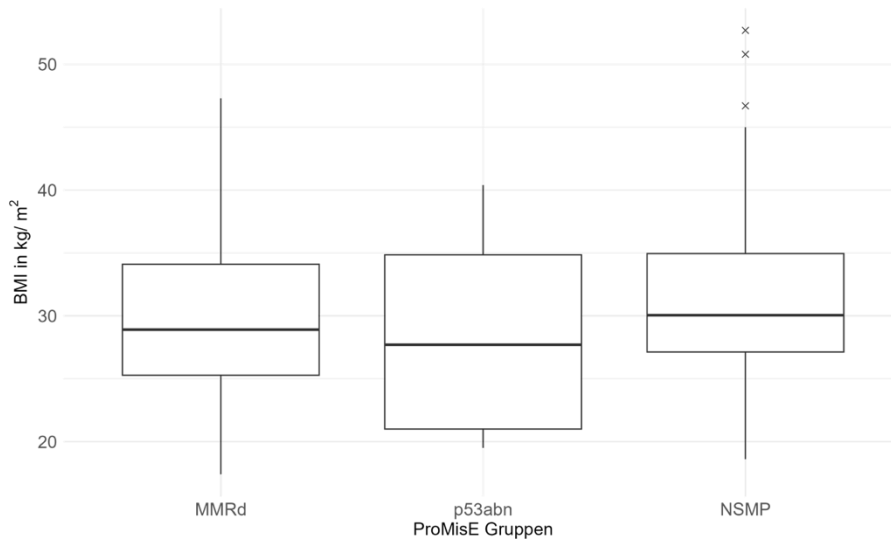


Abbildung 6: Boxplot für BMI nach molekularer Subklasse

Der Anteil an Raucherinnen beträgt in der gesamten Studienpopulation 22,9% (siehe Tabelle 8). Der größte Anteil an Raucherinnen findet sich mit 30,0% in der Gruppe MMRd (ausgenommen POLEmut). Die Unterschiede zwischen den ProMisE-Gruppen sind nicht signifikant (exakter Fisher-Test, $p = 0,316$).

Abbildung 7 zeigt die Anteile der Raucherinnen innerhalb der jeweiligen molekularen Subklassen. Der geringste Anteil an Raucherinnen (15,9%) liegt in der NSMP-Gruppe vor.

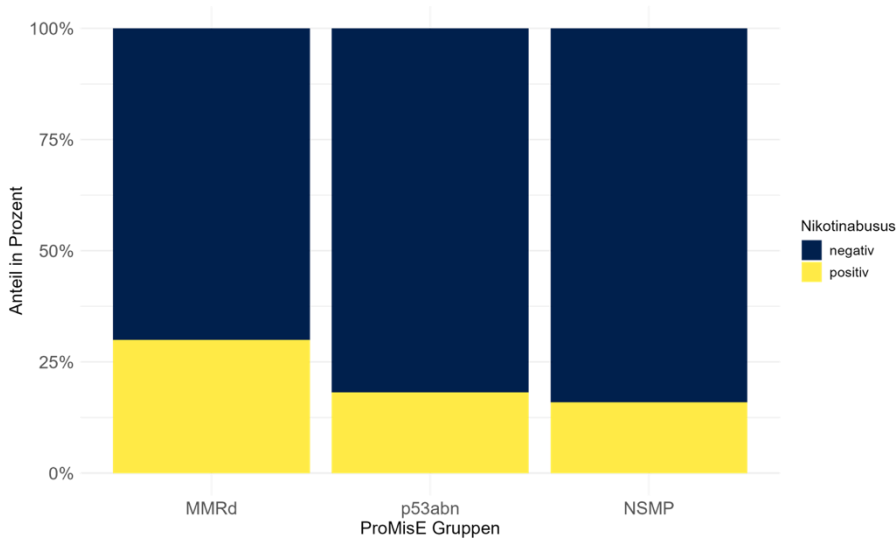


Abbildung 7: Anteil Nikotinabusus nach molekularer Subklasse

Tabelle 8 zeigt, dass sich die gruppierten Differenzierungsgrade (high- vs. low-grade) der einzelnen molekularen Subgruppen signifikant voneinander unterscheiden (exakter Fisher-Test, $p < 0,001$). In der Post-hoc-Analyse zeigte der paarweise Fisher-Test nach Holm-Korrektur signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen MMRd und NSMP ($p = 0,005$) sowie p53abn und NSMP ($p < 0,001$). Der Anteil an high-grade EC in der p53abn-Gruppe ist mit 54,5% am höchsten, die Gruppe der NSMP hat mit 2,3% den niedrigsten Anteil an high-grade EC (ausgenommen POLEmut).

Abbildung 8 zeigt die Anteile der unterschiedlichen ungruppierten Differenzierungsgrade innerhalb der drei molekularen Subklassen. In der Kohorte der MMRd finden sich 30,0% G1-, 45,0% G2- und 25,0% G3-EC. Die p53abn-EC bestehen aus 18,2% G1-, 27,3% G2- und 54,5% G3-Karzinomen. In der Gruppe NSMP liegen in 77,3% G1-, 20,5% G2- und in 2,3% G3-EC vor.

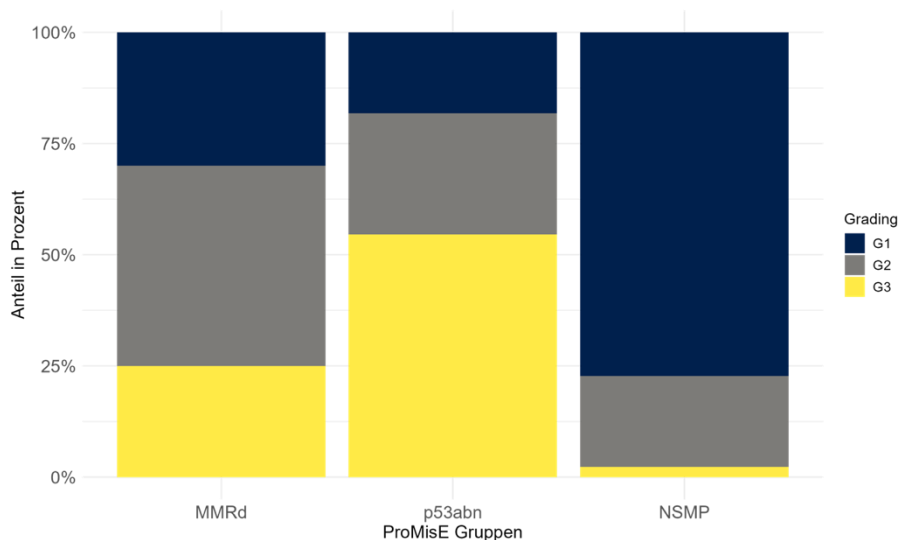


Abbildung 8: Anteil Differenzierungsgrad nach molekularer Subklasse

In der Gruppe der p53abn-EC ist der Anteil an non-endometrioiden EC mit 36,4% am höchsten. Ein exakter Fisher-Test zeigte eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Histologie und der ProMisE-Gruppe ($p = 0,002$). Im paarweisen Fisher-Test weisen die Gruppen NSMP (2,3%) und MMRd (5,0%) signifikant geringere Anteile an non-endometrioiden EC als die Gruppe der p53abn-EC auf ($p = 0,013$ bzw. $p = 0,031$) (siehe Tabelle 8).

In Abbildung 9 werden die unterschiedlichen Anteile der histologischen Subtypen in den molekularen Gruppen veranschaulicht.

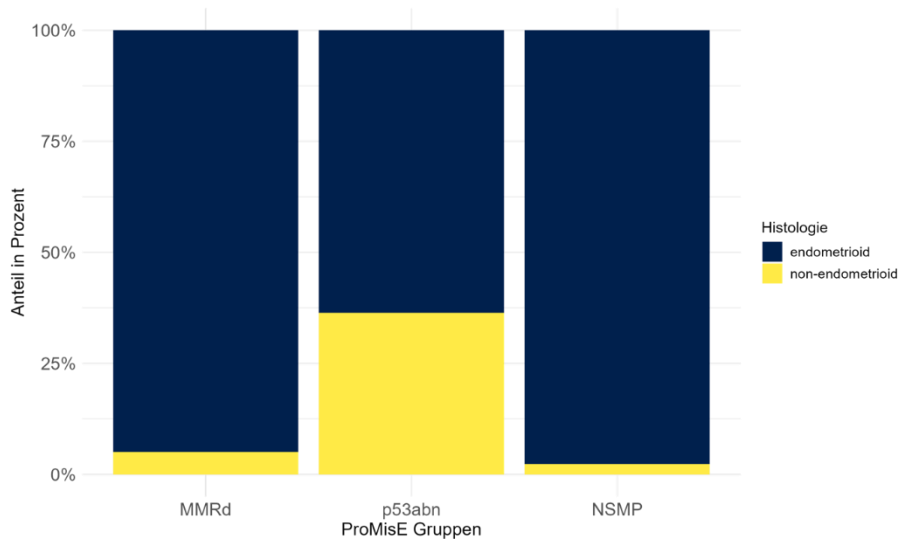


Abbildung 9: Anteil der Histologien nach molekularer Subklasse

Tabelle 8 zeigt die Anteile der FIGO-Klassifikationen 2021 aller molekularen Subgruppen. Es wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Tumorausdehnung zwischen den unterschiedlichen molekularen Subklassen detektiert (exakter Fisher-Test, $p = 0,356$).

Abbildung 10 veranschaulicht die exakten Anteile der ungruppierten FIGO-Stadien (2021) in den diversen molekularen Subgruppen.

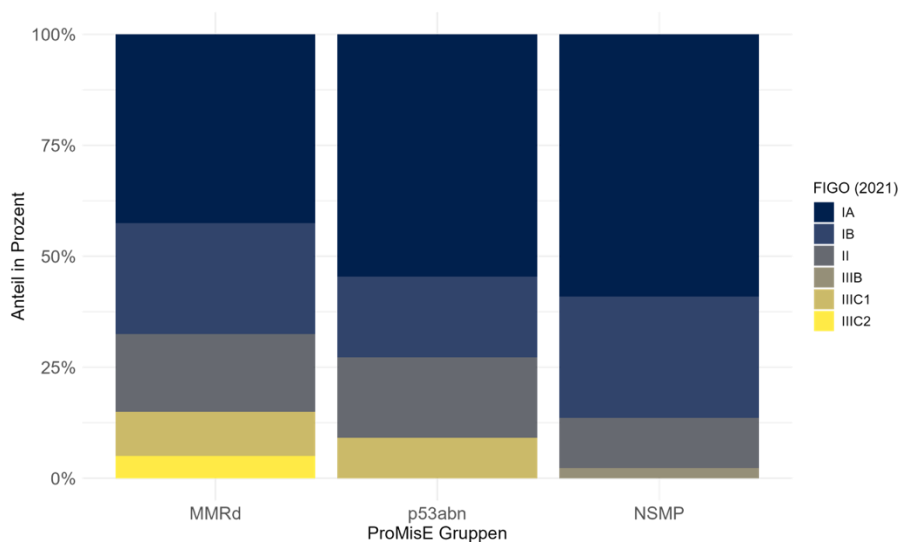


Abbildung 10: Anteil FIGO-Stadien (2021) nach molekularer Subklasse

MMRd: FIGO IA 42,5%; FIGO IB 25,0%; FIGO II 17,5%; FIGO IIIC1 10,0%; FIGO IIIC2 5,0%
 p53abn: FIGO IA 54,5%; FIGO IB 18,2%; FIGO II 18,2%; FIGO IIIC1 9,1%
 NSMP: FIGO IA 59,1%; FIGO IB 27,3%; FIGO II 11,4%; FIGO IIIB 2,3%

Zwischen den molekularen Subgruppen besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des ER- bzw. PR-Status (exakte Fisher-Tests, $p = 0,105$ bzw. $p = 0,491$) (siehe Tabelle 8).

Es konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der LVSI-Ausprägung in den unterschiedlichen molekularen Subgruppen detektiert werden (exakter Fisher-Test, $p = 0,009$) (siehe Tabelle 8).

In Abbildung 11 werden die Anteile der positiven versus negativen LVSI der diversen molekularen Subgruppen dargestellt. In dieser Studienpopulation wurde in der Gruppe der MMRd-EC in 17,6% und in der Gruppe der p53abn-EC in 9,1% ein positiver LVSI-Status beschrieben. Bei den NSMP-EC lag bei keiner Patientin ein positiver LVSI vor. In der Post-hoc-Analyse zeigte der paarweise Fisher-Test nach Holm-Korrektur einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe MMRd und NSMP ($p = 0,018$). Die Unterschiede zwischen MMRd und p53abn ($p = 0,663$) und p53abn und NSMP sind nicht signifikant ($p = 0,416$). Sechs Patientinnen der MMRd-Gruppe und zwei Patientinnen der NSMP-Gruppe hatten keine Information bezüglich des LVSI-Status in der Krankenakte angeführt, sodass diese als „nicht zutreffend“ (NA) bezeichnet wurde.

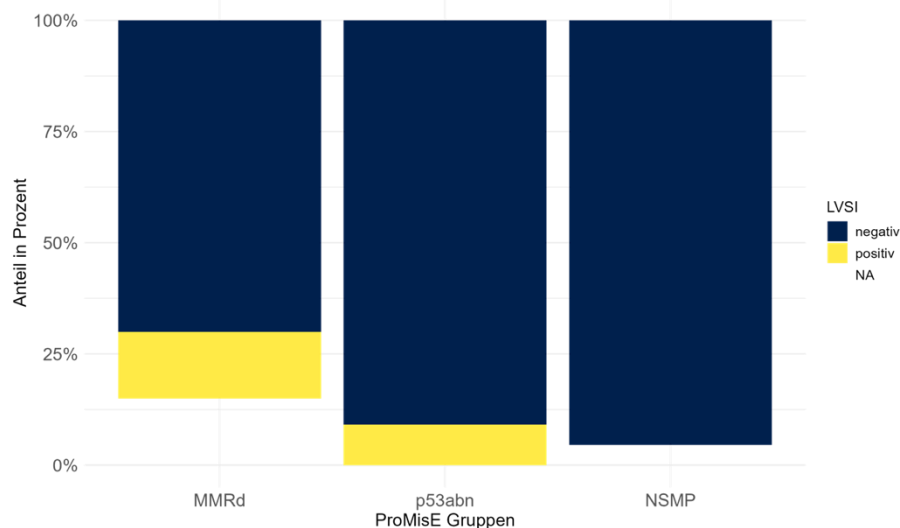


Abbildung 11: Anteil der LVSI negativ vs. positiv nach molekularer Subklasse
NA – nicht zutreffend

Während kein signifikanter Zusammenhang zwischen OP und ProMisE-Gruppe gefunden wurde (exakter Fisher-Test, $p = 0,727$) wird in Tabelle 8 ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des postoperativen Therapiemanagements in den diversen molekularen Subgruppen deutlich. Mit exakten Fisher-Tests konnten statistisch

signifikante Assoziationen sowohl zwischen adjuvanter CTX und molekularer Subklasse ($p < 0,001$) als auch zwischen adjuvanter RTX und molekularer Subklasse ($p < 0,001$) detektiert werden. Patientinnen der p53abn-Gruppe erhielten in 63,6% eine adjuvante CTX und in 100% eine adjuvante RTX. Patientinnen der MMRd-Gruppe bedurften in 26,3% einer adjuvanten CTX und in 63,2% einer adjuvanten RTX. Der Anteil der adjuvanten CTX in der Gruppe der NSMP war am geringsten (4,5%), in 43,2% wurden diese Patientinnen einer adjuvanten RTX zugeführt. Die im Rahmen der Post-hoc-Analyse durchgeführten paarweisen Fisher-Tests zeigten nach Holm-Korrektur für adjuvante CTX signifikante Unterschiede zwischen allen Gruppen (MMRd vs. p53abn: $p = 0,033$; MMRd vs. NSMP: $p = 0,020$; p53abn vs. NSMP: $p < 0,001$). Bei den paarweisen Vergleichen konnten für die adjuvante RTX signifikante Unterschiede zwischen MMRd und p53abn ($p = 0,042$) sowie p53abn und NSMP ($p = 0,001$), nicht aber zwischen MMRd und NSMP ($p = 0,081$) gezeigt werden.

In Abbildung 12 sind die Anteile einer adjuvanten Therapie mit CTX und RTX zusammengefasst. Hierbei wird deutlich, dass alle Patientinnen der p53abn-Gruppe eine adjuvante Therapie erhalten haben, mit absteigenden Anteilen bei MMRd- und NSMP-EC. Bei zwei Patientinnen der MMRd-Gruppe war das adjuvante Therapiemanagement in der Krankenakte nicht ersichtlich, sodass es als „nicht zutreffend“ (NA) bezeichnet wurde.

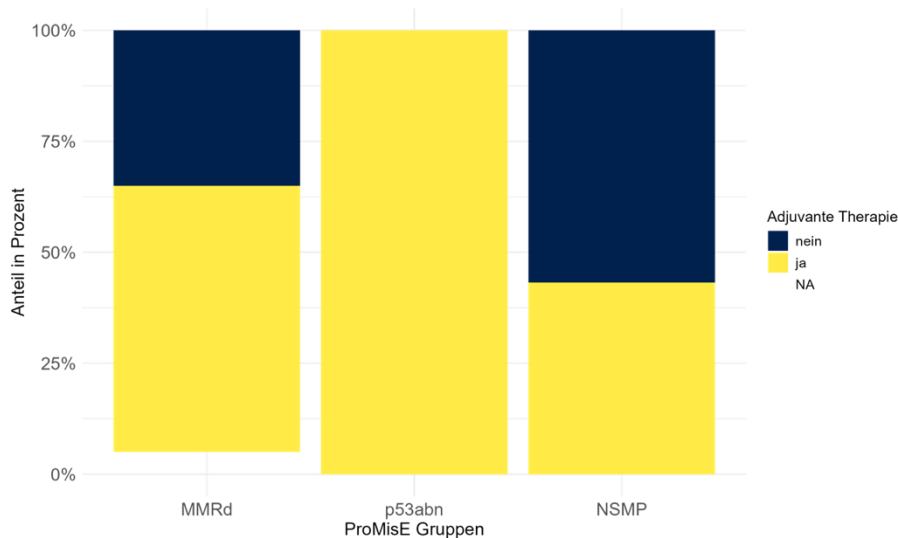


Abbildung 12: Anteil adjuvante Therapie nach molekularer Subklasse
NA – nicht zutreffend

4.2 Assoziationen der ProMisE-Klassifikation mit den Patientinnen- und Tumorcharakteristika

Tabelle 9: Bivariate und multiple multinomiale logistische Regressionen für MMRd (n = 95)

Variable	Bivariate Regression		Multiple Regression	
	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert
MMRd	1		1	
p53abn				
Alter bei ED (Jahre)	1,026 (0,965 - 1,090)	0,416	1,018 (0,954 - 1,086)	0,592
BMI (kg/m ²)	0,966 (0,873 - 1,069)	0,503	0,967 (0,873 - 1,072)	0,525
Nikotinabusus: ja	0,519 (0,097 - 2,768)	0,442	0,586 (0,101 - 3,406)	0,551
NSMP				
Alter bei ED (Jahre)	1,004 (0,967 - 1,042)	0,843	0,998 (0,959 - 1,039)	0,937
BMI (kg/m ²)	1,038 (0,979 - 1,100)	0,211	1,037 (0,977 - 1,100)	0,235
Nikotinabusus: ja	0,441 (0,154 - 1,266)	0,128	0,440 (0,145 - 1,339)	0,148

4.3 Assoziationen der ProMisE-Klassifikation mit den Patientinnen- und Tumorcharakteristika

Tabelle 9 beschreibt den Zusammenhang zwischen den Patientinnencharakteristika und den ProMisE-Gruppen. Es werden sowohl die OR vom bivariaten als auch die OR vom multiplen Regressionsmodell jeweils mit 95% CI und p-Wert angegeben. Das multiple Modell inkludiert alle drei Patientinnencharakteristika Alter bei ED, BMI und Nikotinabusus. Die ORs werden für die beiden ProMisE-Gruppen p53abn und NSMP jeweils im Verhältnis zur Referenzkategorie MMRd angeführt. Keines der durchgeführten multinomialen logistischen Regressionsmodelle weist ein signifikantes Ergebnis auf.

Raucherinnen haben eine tendenziell geringere Chance ein NSMP-EC aufzuweisen als ein MMRd-EC (OR 0,440, p = 0,148), allerdings ist dieser Zusammenhang nicht statistisch signifikant.

Tabelle 10: Bivariate und multiple multinomiale logistische Regressionen für p53abn (n = 95)

Variable	Bivariate Regression		Multiple Regression	
	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert
p53abn		1		1
MMRd				
Alter bei ED (Jahre)	0,975 (0,917 – 1,036)	0,412	0,983 (0,921 – 1,048)	0,592
BMI (kg/m ²)	1,035 (0,936 – 1,145)	0,503	1,034 (0,933 – 1,145)	0,525
Nikotinabusus: ja	1,929 (0,361 – 10,294)	0,442	1,707 (0,294 – 9,926)	0,551
NSMP				
Alter bei ED (Jahre)	0,978 (0,921 – 1,040)	0,481	0,981 (0,920 – 1,046)	0,557
BMI (kg/m ²)	1,074 (0,972 – 1,187)	0,160	1,072 (0,968 – 1,186)	0,181
Nikotinabusus: ja	0,851 (0,151 – 4,812)	0,856	0,751 (0,120 – 4,687)	0,760

Um in den multinomialen Regressionsmodellen die Unterschiede zwischen den ProMisE-Gruppen NSMP und p53abn darzustellen, wurden in Tabelle 10 die ORs für die beiden ProMisE-Gruppen MMRd und NSMP jeweils im Verhältnis zur Referenzkategorie p53abn angeführt. Keines der durchgeführten multinomialen logistischen Regressionsmodelle weist ein signifikantes Ergebnis auf.

Patientinnen mit einem höheren BMI sind tendenziell eher mit einem NSMP-EC assoziiert als mit einem p53abn-EC (OR 1,072, p = 0,181), allerdings ist dieser Zusammenhang nicht statistisch signifikant.

Tabelle 11: Bivariate logistische Regressionen für die Tumoreigenschaften (n = 95)

	Grading: high-grade		Histologie: non-endometrioid		FIGO-Stadium (2021): fortgeschritten (III-IV)		LVSI: positiv	
	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert
MMRd		1		1		1		1
p53abn	3,60 (0,90-14,39)	0,070	10,86 (1,66-71,09)	0,013 *	0,57 (0,06-5,28)	0,618	0,47 (0,05-4,37)	0,504
NSMP	0,07 (0,01-0,57)	0,013 *	0,44 (0,04-5,07)	0,512	0,13 (0,02-1,15)	0,066	-	-

* p < 0,05;

Die logistischen Regressionen für ER und PR sind aufgrund niedriger Fallzahlen mit bekanntem Status nicht aussagekräftig und werden deshalb nicht dargestellt.

Tabelle 11 zeigt Assoziationen der molekularen Subgruppen mit den Tumoreigenschaften (Differenzierungsgrad high-grade, non-endometrioid Histologie, fortgeschrittenes FIGO-Stadium (2021) III-IV, LVSI positiv) in Form von OR unter Angabe der 95% CI und p-Werten im Verhältnis zur Referenzkategorie MMRd.

Die OR für positive LVSI in der Gruppe NSMP ergab keine aussagekräftige OR und Konfidenzintervalle und wurde aufgrund dessen nicht angeführt.

Die molekulare Subklasse hatte keinen signifikanten Einfluss auf das FIGO-Stadium (2021) bzw. auf LVSI.

Die Gruppe der NSMP wies eine signifikant niedrigere Chance für ein high-grade-EC im Vergleich zu den MMRd-EC auf (OR 0,07, 95% CI 0,01-0,57, $p = 0,013$). P53abn-EC zeigen eine tendenziell höhere Chance für einen high-grade Differenzierungsgrad im Vergleich zu MMRd-EC, allerdings war dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant (OR 3,60, 95% CI 0,90-14,39, $p = 0,070$).

Für das Vorliegen einer non-endometrioiden Histologie zeigten p53abn-EC dieser Studie eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu MMRd-EC (OR 10,86, 95% CI 1,66-71,09), $p = 0,013$). Eine Assoziation bezüglich einer non-endometrioiden Histologie von NSMP-EC im Vergleich zu MMRd-EC war nicht signifikant (OR 0,44, 95% CI 0,04-5,07, $p = 0,512$).

Die Untersuchung des Einflusses der ProMisE-Gruppe auf den ER- bzw PR-Status zeigte aufgrund der geringen Anzahl von bekannten ER- bzw PR-Status keine aussagekräftigen ORs und Konfidenzintervalle, weshalb diese nicht angeführt wurden.

5 Diskussion

Der Informationszugewinn über die Charakterisierungen und potentiellen Risikofaktoren der verschiedenen Subtypen des EC kann wesentlich zum Verständnis der Pathogenese, der relevanten Unterschiede zwischen den Subtypen sowie zu möglichen Ansätzen für Prävention und frühzeitige Detektion beitragen. Ziel dieser Studie war es, mögliche Zusammenhänge zwischen klinischen Phänotypen (Alter, BMI und Raucherstatus) und Tumorcharakteristika (histologischer Subtyp, LVSI und FIGO-Stadien) mit den ProMisE-Kriterien des EC in einer österreichischen Bevölkerung zu evaluieren.

5.1 Limitationen dieser Studie

Eine wesentliche Limitation dieser Studie ist das retrospektive Studiendesign. Dies führt zu einem potentiellen Bias aufgrund fehlender oder unvollständiger Daten, insbesondere in Bezug auf den *POLE*-Mutationsstatus und fehlende IHC-Analysen. Da die ProMisE-Kriterien erst 2017 eingeführt wurden und ihre routinemäßige Anwendung erst später begann, liegen insbesondere in den frühen Jahren dieser Studienpopulation nur unvollständige Parameter vor. Dies hat dazu geführt, dass mehr als die Hälfte der Patientinnen ausgeschlossen werden musste. Das Ausmaß dieses potentiellen Selektionsbias wurde versucht zu quantifizieren, indem die eingeschlossenen Patientinnen mit den ausgeschlossenen verglichen wurden. Hierbei zeigte sich der einzige signifikante Unterschied in der Verteilung der Histologien, zugunsten der non-endometrioiden Histologien in der ausgeschlossenen Studienpopulation.

In den Leitlinien der ESMO und ESGO/ESTRO/ESP wird die Bestimmung der *POLE*-Mutation insbesondere bei Therapierelevanz als verpflichtend empfohlen, während bei low-grade-EC, die in die Low- und Intermediate Risikogruppe fallen, diese Analyse nicht zwingend erforderlich ist (Concin *et al.*, 2021; A Oaknin *et al.*, 2022). In der eingeschlossenen Studienpopulation wurde bei lediglich 12,5% der Patientinnen aufgrund von Therapierelevanz eine *POLE*-Mutationsanalyse durchgeführt.

Bei korrekter Anwendung der ProMisE-Kriterien würde nur eine Patientin der *POLEmut*-Gruppe, vier der MMRd-Gruppe, drei der p53abn-Gruppe und vier der

NSMP-Gruppe zugeordnet werden können. 84 Patientinnen (87,5%) wären unklassifizierbar und müssten daher ausgeschlossen werden. Dies würde den Datensatz auf eine Größe reduzieren, die keine aussagekräftigen Vergleiche ermöglichen würde.

In der Literatur wird bei etwa 10% der EC eine *POLE*-Mutation beschrieben, sodass in dieser Studie mit weniger als 10% falsch zugeordneten Patientinnen zu rechnen ist. Da nur 3-5% der Fälle multiple Klassifikationen aufweisen, ist der Großteil der wahrscheinlich nicht detektierten *POLE*-Mutationen in der Gruppe der NSMP zu erwarten (Talhouk, Mcconechy, *et al.*, 2017). Da in dieser Studienpopulation nur eine *POLE*-Mutation festgestellt wurde, konnten keine statistischen Aussagen für diese Subgruppe getroffen werden, sodass die Subgruppe von den Analysen ausgeschlossen wurde. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie können die Daten nicht beeinflusst werden. Daher wurde versucht, mit den verfügbaren Daten und dem Einschluss der MMRd-, p53abn- und NSMP-Gruppen die Hypothese bestmöglich zu untersuchen. Diese Limitation bedeutet, dass aus dieser Studie lediglich Tendenzen und keine signifikanten Ergebnisse abgeleitet werden können.

Ein weiterer potentieller Bias ist die fehlende Information darüber, ob die Patientinnen ein Tumorprädispositionssyndrom aufweisen. Patientinnen mit EC, das durch ein Tumorprädispositionssyndrom bedingt ist, zeigen möglicherweise nicht die typischen klinischen Phänotypen, die bei sporadischen EC-Fällen beobachtet werden. Da Tumorprädispositionssyndrome nur bei etwa zwei bis sechs Prozent der EC-Fälle betreffen (Gruber and Thompson, 1996; Hampel *et al.*, 2006, 2007; Leenen *et al.*, 2012; Egoavil *et al.*, 2013; Moline *et al.*, 2013; Ryan *et al.*, 2019), ist zu erwarten, dass dieser Bias nur begrenzten Einfluss auf die Ergebnisse der Studie hat.

Eine weitere Limitation der Studie könnte ein Interobserver-Bias sein, der durch die unterschiedlichen Untersucher und Institute bei den IHC-Untersuchungen bedingt ist. Allerdings zeigen die IHC-Ergebnisse eine gute Reproduzierbarkeit, sodass dieser Bias gemäß der Literatur wahrscheinlich keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse hat (Talhouk, McConechy, *et al.*, 2017).

Das Therapiemanagement konnte nur für die Patientinnen nachvollzogen werden, deren Behandlung im Krankenhaus Barmherzige Brüder Wien stattfand. Der Raucherstatus sowie Größe und Gewicht wurden aus den Krankenakten entnommen, was einen Self-Report-Bias nicht ausschließt. Informationen zu einem etwaigen früheren Nikotinabusus und den Pack Years sind nicht bekannt.

5.2 Patientinnenkollektiv in Relation zur Vergleichsliteratur

In einer deskriptiven Analyse wurde das Patientinnenkollektiv zunächst charakterisiert. Die Verteilung der molekularen Subgruppen entsprach weitgehend den in der Vergleichsliteratur beschriebenen Anteilen. Der größte Anteil entfiel auf NSMP-EC (45,8%), gefolgt von MMRd-EC (41,7%) und dem kleinsten Anteil von p53abn-EC (11,5%). Diese Verteilung entspricht etwa den in der Literatur angegebenen Anteilen, wenn die fehlenden Informationen zur *POLE*-Mutationsanalyse berücksichtigt werden (Talhouk *et al.*, 2015; Kommos *et al.*, 2018).

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation beträgt 62,1 Jahre (SD 11,4 Jahre) und ist vergleichbar mit den Altersangaben in den Studien von Talhouk *et al.* (63 Jahre, Standard Error (SE) \pm 1 Jahr) und Kommos *et al.* (65,0 Jahre, SD 11,5 Jahre) (2015; 2018). Weitere Studien berichten ein Durchschnittsalter von 66,9 Jahren (SE \pm 0,7) bei Talhouk *et al.* und von 68,5 Jahren (SD 9,8 Jahre) bei Timmermann *et al.* (2017; 2020).

Der durchschnittliche BMI in dieser Studie lag bei 30,5 kg/m² (SD 7,5 kg/m²) und ist ebenso vergleichbar mit den Werten aus der Literatur: Talhouk *et al.* (2015) 33 kg/m² (SE \pm 1 kg/m²), Talhouk *et al.* (2017) 31,3 kg/m² (SE \pm 1,2 kg/m²), Kommos *et al.* (2018) 29,0 kg/m² (SD 7,7 kg/m²), Timmermann *et al.* (2020) 29,2 kg/m² (SD 9,5 kg/m²).

In dieser Studie wiesen 77,0% der Patientinnen ein frühes FIGO-Stadium (IA, IB) auf, und 56,2% erhielten eine adjuvante Therapie. Diese Verteilung ist vergleichbar mit den Ergebnissen der Metaanalyse von Raffone *et al.*, die einen Anteil von 75,1% für das frühe FIGO-Stadium und 48,8% für die adjuvante Therapie berichteten (2021).

Der Anteil der Raucherinnen unter den EC-Patientinnen ist in der Vergleichsliteratur nicht dokumentiert, weshalb dies als eine Stärke dieser Studie betrachtet werden kann. Der Raucherinnenanteil bei erwachsenen Frauen in der österreichischen Gesamtbevölkerung liegt bei 22,5% (Bundesanstalt Statistik Österreich, 2020). In der vorliegenden Studie beträgt der Anteil an Raucherinnen 22,9%. Diese Ähnlichkeit deutet darauf hin, dass in diesem Aspekt die Studienpopulation als repräsentativ für die österreichische Bevölkerung betrachtet werden kann.

5.3 Assoziationen der ProMisE-Klassifikation mit den Patientinnen- und Tumorcharakteristika

In dieser Studie zeigten die Tumorcharakteristika, einschließlich Differenzierungsgrad, Histologie, LVSI-Status sowie das Therapiemanagement (adjuvante CTX und adjuvante RTX) signifikante Assoziationen mit den analysierten ProMisE-Kriterien. Im Gegensatz dazu wiesen die klinischen Faktoren Alter, BMI und Nikotinabusus lediglich Tendenzen, jedoch keine signifikanten Assoziationen zu den ProMisE-Kriterien auf, was möglicherweise auf eine geringe Fallzahl zurückzuführen ist.

Das höchste Durchschnittsalter fand sich in der Subgruppe p53abn, was mit den Ergebnissen der Vergleichsliteratur übereinstimmt (Raffone *et al.*, 2021). Es zeigt sich eine Tendenz, dass ein höherer BMI eher mit der Subgruppe NSMP assoziiert ist als mit den Subgruppen p53abn oder MMRd. Der durchschnittliche BMI war in der NSMP-Gruppe am höchsten, was im Einklang mit der Literatur steht und auf eine Adipositas-assoziierte Pathogenese von NSMP-EC hindeutet (Raffone *et al.*, 2021).

Der größte Anteil an Raucherinnen findet sich in der Gruppe MMRd. Die Regressionsanalysen deuteten darauf hin, dass Nikotinabusus möglicherweise mit MMRd assoziiert sein könnte, jedoch war dieser Zusammenhang nicht statistisch signifikant. Der Raucherstatus wurde in der Vergleichsliteratur bisher nicht im Zusammenhang mit den ProMisE-Kriterien untersucht.

Wie von Gammon *et al.* und Van Emburgh *et al.* beschrieben, besteht eine positive Assoziation zwischen TP53-mutierten Mammakarzinomen und Nikotinabusus (1999; 2008). Daher könnte die Untersuchung des Effekts von Rauchen auf die

Genese der diversen molekularen Subtypen des EC aufschlussreich sein. In dieser Studie wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen Rauchen und p53abn-EC gefunden, jedoch kann aufgrund der kleinen Studienpopulation eine Assoziation nicht ausgeschlossen werden.

Die Tumorcharakteristik des NSMP-EC war signifikant seltener mit high-grade EC assoziiert als p53abn- und MMRd-EC, was auch in der Vergleichsliteratur beschrieben wird (Raffone *et al.*, 2021).

Ein high-grade Differenzierungsgrad trat in der p53abn-Gruppe am häufigsten auf, allerdings nicht signifikant häufiger als in der MMRd-Gruppe. Entsprechend der Metaanalyse von Raffone *et al.* (2021) wies die p53abn-Gruppe eine signifikant höhere Prävalenz non-endometrioider Histologien im Vergleich zu den Subgruppen NSMP und MMRd auf. Zudem erhielt die Mehrheit der Patientinnen mit p53abn-EC eine adjuvante Therapie, was auf die aggressive Charakteristik dieses Tumortyps hinweist und mit den Ergebnissen der Literatur übereinstimmt (Raffone *et al.*, 2021).

Eine substantielle lymphvaskuläre Invasion trat bei MMRd-EC statistisch signifikant häufiger auf als bei NSMP-EC.

5.4 Konklusionen

In dieser Studie wurden die klinischen Patientinnencharakteristika Alter, BMI und Nikotinabusus in einer österreichischen Population auf ihre Assoziation mit den ProMisE-Kriterien des Endometriumkarzinoms (EC) untersucht. Die Ergebnisse zeigen lediglich Tendenzen, dass diese klinischen Faktoren mit den ProMisE-Kriterien assoziiert sein könnten. Diese Tendenzen entsprechen den beschriebenen Assoziationen von Raffone *et al.* (2021). In der p53abn-Gruppe wurde das höchste Durchschnittsalter festgestellt, während die NSMP-Gruppe den höchsten durchschnittlichen BMI aufwies.

Die Tumorcharakteristika in dieser österreichischen Studienpopulation zeigen signifikante Assoziationen mit den ProMisE-Kriterien, äquivalent zu den bisher publizierten Studien. Insbesondere haben p53abn-EC den größten Anteil an non-endometrioiden Histologien, während die NSMP-Gruppe signifikant seltener mit high-grade EC assoziiert ist.

Diese Studie deutet darauf hin, dass Nikotinabusus möglicherweise mit MMRd-EC assoziiert sein könnte, jedoch sind die Ergebnisse nicht signifikant. Weitere Forschung ist notwendig, um diesen Zusammenhang zu analysieren und zu verstehen.

Eine umfassendere Analyse in einer größeren Studienpopulation könnte wertvolle Einblicke in die Pathogenese und Prävention der verschiedenen Subtypen des EC liefern und könnte dazu beitragen, gezielte Präventionsstrategien und personalisierte Therapieansätze zu entwickeln.

6 Literaturverzeichnis

- Accorsi, G. S. *et al.* (2020) 'Sentinel Lymph Node Mapping vs Systematic Lymphadenectomy for Endometrial Cancer: Surgical Morbidity and Lymphatic Complications', *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 27(4), pp. 938-945.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.07.030>.
- Al-Azemi, M. *et al.* (2004) 'Prevalence of Endometrial Proliferation in Pipelle Biopsies in Tamoxifen-Treated Postmenopausal Women with Breast Cancer in Kuwait', *Medical Principles and Practice*, 13, pp. 30–34. doi: 10.1159/000074048.
- Al-Zoughool, M. *et al.* (2007) 'Risk of endometrial cancer in relationship to cigarette smoking: Results from the EPIC study', *International Journal of Cancer*, 121, pp. 2741–2747. doi: 10.1002/ijc.22990.
- Álvarez-garcía, V. *et al.* (2019) 'Mechanisms of PTEN loss in cancer : It' s all about diversity', *Seminars in Cancer Biology*. Elsevier, 59, pp. 66–79. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.02.001.
- Amant, F. *et al.* (2005) 'Endometrial cancer', *Lancet*, 366(9484), pp. 491–505. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67063-8.
- Barney, B. M. *et al.* (2013) 'The Role of Vaginal Brachytherapy in the Treatment of Surgical Stage I Papillary Serous or Clear Cell Endometrial Cancer', *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. Elsevier Inc., 85, pp. 109–115. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.011.
- Bell, D. W. and Ellenson, L. H. (2019) 'Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma', *Annual review of pathology*, 14, pp. 339–367. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043609.
- Berek, J. S. *et al.* (2023) 'FIGO staging of endometrial cancer: 2023', *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 00, pp. 1–12. doi: 10.1002/ijgo.14923.
- de Boer, S. M. *et al.* (2019) '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 Oncology*, 20, pp. 1273–1285. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30395-X.
- Bogani, G. *et al.* (2019) 'Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis', *Gynecologic Oncology*. Elsevier Inc., 153, pp. 676–683. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.03.254.
- Bokhman JV. (1983) 'Two pathogenetic types of endometrial carcinoma',

Gynecologic Oncology, 15, pp. 10–17.

Bonadona, V. *et al.* (2011) 'Cancer Risks Associated with Germline Mutations in MLH1, MSH2 and MSH6 Genes in Lynch Syndrome', *JAMA*, 305(22), pp. 2304–2310.

Bosse, T. *et al.* (2015) 'Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer – A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials', *European Journal of Cancer*, 51, pp. 1742–1750. doi: 10.1016/j.ejca.2015.05.015.

Britton, H. *et al.* (2019) 'Molecular classification defines outcomes and opportunities in young women with endometrial carcinoma', *Gynecologic Oncology*, 153, pp. 487–495. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.03.098.

Bundesanstalt Statistik Österreich (2020) *Österreichische Gesundheitsbefragung 2019*.

Cauley, J. A. *et al.* (1989) 'The Epidemiology of Serum Sex Hormones in Postmenopausal Women', *American Journal of Epidemiology*, 129(6), pp. 1120–1131.

Church, D. N. *et al.* (2015) 'Prognostic Significance of POLE Proofreading Mutations in Endometrial Cancer', *Journal of the National Cancer Institute*, 107(1), pp. 1–8. doi: 10.1093/jnci/dju402.

Clarke, M. A. *et al.* (2018) 'Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women - A Systematic Review and Meta-analysis', *JAMA Internal Medicine*, 178(9), pp. 1210–1222. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.2820.

Clements, A. E. *et al.* (2015) 'WWP2 and its association with PTEN in endometrial cancer', *Gynecologic Oncology Reports*. Elsevier B.V., 13(3), pp. 26–29. doi: 10.1016/j.gore.2015.05.004.

Concin, N. *et al.* (2021) 'ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma', *International Journal of Gynecological Cancer*, 31(1), pp. 12–39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.

Creutzberg, C. L. *et al.* (2011) 'Fifteen-Year Radiotherapy Outcomes of the Randomized PORTEC-1 Trial for Endometrial Carcinoma', *International Journal Radiation Oncology Biol. Phys.*, 81(4), pp. 631–638. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.013.

Dominguez-Valentin, M. *et al.* (2020) 'Cancer risks by gene, age, and gender in

6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database', *Genetics in Medicine*, 22(1), pp. 15–25. doi: 10.1038/s41436-019-0596-9.

Dossus, L. *et al.* (2010) 'Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition', *International Journal of Cancer*, 127, pp. 442–451. doi: 10.1002/ijc.25050.

Egoavil, C. *et al.* (2013) 'Prevalence of Lynch Syndrome among Patients with Newly Diagnosed Endometrial Cancers', *PLoS ONE*, 8(11), pp. 1–9. doi: 10.1371/journal.pone.0079737.

Van Emburgh, B. O. *et al.* (2008) 'Polymorphisms in Drug Metabolism Genes Smoking, and p53 Mutations in Breast Cancer', *Molecular Carcinogenesis*, 47, pp. 88–99. doi: 10.1002/mc.

Fader, A. N. *et al.* (2020) 'Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel compared to carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in advanced (stage III-IV) or recurrent uterine serous carcinomas that overexpress Her2/Neu (NCT01367002): updated overall survival analysis', *Cinical Cancer Research*, 26(15), pp. 3928–3935. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0953.Randomized.

Fearon, E. R. and Dang, C. V (1999) 'Cancer genetics : Tumor suppressor meets oncogene', *Curr Biol.*, 28, pp. 62–65.

Furberg, A.-S. and Thune, I. (2003) 'Metabolic Abnormalities (Hypertension, Hyperglycemia and Overweight), Lifestyle (High Energy Intake and Physical Inactivity) and Endometrial Cancer Risk in a Norwegian Cohort', *International Journal of Cancer*, 104, pp. 669–676. doi: 10.1002/ijc.10974.

Gammon, M. D. *et al.* (1999) 'Cigarette smoking and other risk factors in relation to p53 expression in breast cancer among young women.', *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. United States, 8(3), pp. 255–263.

Garry, R. *et al.* (2009) 'A re-appraisal of the morphological changes within the endometrium during menstruation: A hysteroscopic, histological and scanning electron microscopic study', *Human Reproduction*, 24(6), pp. 1393–1401. doi: 10.1093/humrep/dep036.

Gong, J. *et al.* (2018) 'Radiation therapy and PD-1 / PD-L1 blockade: the clinical development of an evolving anticancer combination', *Journal for ImmunoTherapy of*

- Cancer*. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 6(46), pp. 1–17.
- van Gool, I. C. *et al.* (2016) 'POLE proofreading mutations elicit an anti-tumor immune response in endometrial cancer', *Clinical Cancer Research*, 21(14), pp. 3347–3355. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0057.POLE.
- Gruber, S. B. and Thompson, W. D. (1996) 'A population-based study of endometrial cancer and familial risk in younger women. Cancer and Steroid Hormone Study Group.', *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. United States, 5(6), pp. 411–417.
- Hackl, M. and Ihle, P. (2022) *Krebserkrankungen in Österreich 2022, Statistik Austria*. Wien. Available at: <http://www.statistik.at>.
- Hampel, H. *et al.* (2006) 'Screening for Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) among Endometrial Cancer Patients', *Cancer Research*, 66(15), pp. 7810–7817. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1114.
- Hampel, H. *et al.* (2007) 'Comment on : Screening for Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) among Endometrial Cancer Patients', *Cancer Research*, 67(19), p. 9603. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2308.
- Hoang, L. N. *et al.* (2013) 'Histotype-genotype correlation in 36 high-grade endometrial carcinomas', *American Journal of Surgical Pathology*, 37(9), pp. 1421–1432. doi: 10.1097/PAS.0b013e31828c63ed.
- How, J. A. *et al.* (2018) 'Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis.', *Minerva ginecologica*. Italy, 70(2), pp. 194–214. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04179-X.
- Howitt, B. E. *et al.* (2015) 'Association of Polymerase e–Mutated and Microsatellite-Instable Endometrial Cancers With Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Expression of PD-1 and PD-L1', *JAMA Oncology*, 1(9), pp. 1319–1323. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2151.
- Huang, G. S. *et al.* (2007) 'Accuracy of preoperative endometrial sampling for the detection of high-grade endometrial tumors', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 196, pp. 243.e1-243.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2006.09.035.
- Huvila, J. *et al.* (2021) 'Endometrial carcinoma: molecular subtypes , precursors and the role of pathology in early diagnosis', *Journal of Pathology*, 253, pp. 355–365. doi: 10.1002/path.5608.
- Janda, M. *et al.* (2017) 'Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I

Endometrial Cancer - A Randomized Clinical Trial', *JAMA*, 317(12), pp. 1224–1233. doi: 10.1001/jama.2017.2068.

de Jonge, M. M. *et al.* (2019) 'Frequent Homologous Recombination Deficiency in High-grade Endometrial Carcinomas', *Clinical Cancer Research*, 25(3), pp. 1087–1097. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1443.

Kaban, A. *et al.* (2018) 'Is Omentectomy Necessary for Non-Endometrioid Endometrial Cancer?', *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 83, pp. 482–486. doi: 10.1159/000480237.

Kanaya, T. *et al.* (2005) 'Association of Mismatch Repair Deficiency With PTEN Frameshift Mutations in Endometrial Cancers and the', *Am J Clin Pathol*, 124(1), pp. 89–96. doi: 10.1309/PAACLG8DXDK0X2B1.

Karpel, H. *et al.* (2023) 'Biomarker-driven therapy in endometrial cancer', *International Journal of Gynecological Cancer*, 33(3), pp. 343–350. doi: 10.1136/ijgc-2022-003676.

Katsoulakis, E. *et al.* (2014) 'Contemporary analysis of pelvic and para-aortic metastasis in endometrial cancer using the SEER registry', *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 127, pp. 293–296.

Kaya, M. *et al.* (2024) 'Molecular and Clinicopathologic Characterization of Mismatch Repair-Deficient Endometrial Carcinoma Not Related to MLH1 Promoter Hypermethylation', *Modern Pathology*. The Authors, 37, p. 100423. doi: 10.1016/j.modpat.2024.100423.

Kim, D. and Scherer, P. E. (2021) 'Obesity, Diabetes, and Increased Cancer Progression', *Diabetes & Metabolism Journal*, 45, pp. 799–812. doi: 10.4093/dmj.2021.0077.

Knudson, A. G. (1971) 'Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 68(4), pp. 820–823. doi: 10.1073/pnas.68.4.820.

Kolehmainen, A. M. *et al.* (2021) 'Molecular characterization in the prediction of disease extent in endometrial carcinoma', *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 256, pp. 478–483. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.031.

Kommoss, S. *et al.* (2018) 'Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series', *Annals of Oncology*, 29(5), pp. 1180–1188. doi: 10.1093/annonc/mdy058.

Kuhn, E. *et al.* (2012) 'Identification of Molecular Pathway Aberrations in Uterine

- Serous Carcinoma by Genome-wide Analyses', *Journal of the National Cancer Institute*, 104(19), pp. 1503–1513. doi: 10.1093/jnci/djs345.
- Kurnit, K. C. *et al.* (2017) 'CTNNB1 (beta-catenin) mutation identifies low grade, early stage endometrial cancer patients at increased risk of recurrence', *Modern Pathology*. United States & Canadian Academy of Pathology, 30, pp. 1032–1041. doi: 10.1038/modpathol.2017.15.
- Lachiewicz, M. P. *et al.* (2014) 'Prevalence of occult gynecologic malignancy at the time of risk reducing and nonprophylactic surgery in patients with Lynch syndrome', *Gynecologic Oncology*. Elsevier Inc., 132, pp. 434–437. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.10.033.
- Lambrou, N. C. *et al.* (2004) 'Optimal surgical cytoreduction in patients with Stage III and Stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival', *Gynecologic Oncology*, 93, pp. 653–658. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.03.015.
- Larsson, L. (2011) 'Oncogene- and tumor suppressor gene-mediated suppression of cellular senescence', *Seminars in Cancer Biology*. Elsevier Ltd, 21(6), pp. 367–376. doi: 10.1016/j.semcancer.2011.10.005.
- Lax, S. F. (2004) 'Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification', *Virchows Arch.*, 444(3), pp. 213–223. doi: 10.1007/s00428-003-0947-3.
- Lax, S. F. (2016) 'Neues in der WHO-Klassifikation 2014 der Tumoren des Corpus uteri', *Der Pathologe*, 37, pp. 500–511. doi: 10.1007/s00292-016-0230-4.
- Leenen, C. H. M. *et al.* (2012) 'Prospective evaluation of molecular screening for Lynch syndrome in patients with endometrial cancer \leq 70 years', *Gynecologic Oncology*. Elsevier Inc., 125, pp. 414–420. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.01.049.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, A. (2022) *S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 2.0, AWMF-Registernummer: 032/034-OL*. Available at: <https://www.leitlinienprogrammmonkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> (Accessed: 26 June 2024).
- León-Castillo, A., Gilvazquez, E., *et al.* (2020) 'Clinicopathological and molecular characterisation of "multiple-classifier" endometrial carcinomas', (December 2019), pp. 312–322. doi: 10.1002/path.5373.
- León-Castillo, A., Britton, H., *et al.* (2020) 'Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma', *Journal of Pathology*, 250, pp. 323–335. doi:

10.1002/path.5372.

Léon-Castillo, A. *et al.* (2020) 'Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy abstract', *Journal of Clinical Oncology*, 38(29), pp. 3388–3397. doi: 10.1200/JCO.20.00549.

Leslie, K. K. *et al.* (2021) 'Mutated p53 portends improvement in outcomes when bevacizumab is combined with chemotherapy in advanced / recurrent endometrial cancer : An NRG Oncology study', *Gynecologic Oncology*. Elsevier Inc., 161, pp. 113–121. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.01.025.

Lindemann, K., Vatten, L. J. and Eskild, A. (2008) 'Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study', *British Journal of Cancer*, 98, pp. 1582–1585. doi: 10.1038/sj.bjc.6604313.

Liu, Y. *et al.* (2014) 'Clinical Significance of CTNNB1 Mutation and Wnt Pathway Activation in Endometrioid Endometrial Carcinoma', *Journal of the National Cancer InstitutNational Cancer Institut*, 106(9), pp. 1–8. doi: 10.1093/jnci/dju245.

Loerbroks, A. *et al.* (2007) 'Alcohol consumption, cigarette smoking, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study', *Cancer Causes Control*, 18, pp. 551–560. doi: 10.1007/s10552-007-0127-x.

Lortet-Tieulent, J. *et al.* (2018) 'International Patterns and Trends in Endometrial Cancer Incidence, 1978-2013', *Journal of the National Cancer Institute*, 110(4), pp. 354–361. doi: 10.1093/jnci/djx214.

Lüllmann-Rauch, R. and Asan, E. (2019) *Taschenlehrbuch Histologie*. 6. Auflage. Georg Thieme Verlag.

Magaña, M., Landeta-Sa, A. P. and López-Flores, Y. (2022) 'Cowden Disease: A Review.', *The American Journal of dermatopathology*. United States, 44(10), pp. 705–717. doi: 10.1097/DAD.0000000000002234.

Mayr, D. *et al.* (2021) 'Aktuelle WHO-Klassifikation des weiblichen Genitale: Viel Neues, aber auch manch Altes', *Der Pathologe*, 42, pp. 259–269. doi: 10.1007/s00292-021-00933-w.

McConechy, M. K. *et al.* (2015) 'Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas', *Gynecologic Oncology*. Elsevier Inc., 137(2), pp. 306–310. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.01.541.

McMellen, A. *et al.* (2020) 'Wnt Signaling in Gynecologic Malignancies', *International*

Journal of Molecular Sciences, 21(12), p. 4272.

Meng, B. *et al.* (2014) 'POLE exonuclease domain mutation predicts long progression-free survival in grade 3 endometrioid carcinoma of the endometrium', *Gynecologic Oncology*. Elsevier Inc., 134(1), pp. 15–19. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.05.006.

Million Women Study Collaborators (2005) 'Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study', *The Lancet*, 365, pp. 1543–1551. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66455-0.

Moline, J. *et al.* (2013) 'Implementation of tumor testing for lynch syndrome in endometrial cancers at a large academic medical center', *Gynecologic Oncology*. Elsevier Inc., 130, pp. 121–126. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.04.022.

Møller, P. *et al.* (2017) 'Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database', *Gut*, 66, pp. 464–472. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309675.

Moroney, M. R. *et al.* (2021) 'Inhibiting Wnt / beta - catenin in CTNNB1 - mutated endometrial cancer', *Molecular Carcinogenesis*, 60(8), pp. 511–523. doi: 10.1002/mc.23308.

Murali, R., Soslow, R. A. and Weigelt, B. (2014) 'Classification of endometrial carcinoma: more than two types', *Lancet Oncology*. Elsevier Ltd, 15(7), pp. e268–e278. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70591-6.

Ngeow, J. and Eng, C. (2015) 'PTEN hamartoma tumor syndrome : Clinical risk assessment and management protocol', *Methods*. Elsevier Inc., 77–78, pp. 11–19. doi: 10.1016/j.ymeth.2014.10.011.

Oaknin, A *et al.* (2022) 'Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up', *Annals of Oncology*. European Society for Medical Oncology, 33(9), pp. 860–877. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.

Oaknin, Ana *et al.* (2022) 'Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET — a phase I , s', *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 10, p. e003777. doi: 10.1136/jitc-2021-003777.

Ørtoft, G., Hansen, E. S. and Bertelsen, K. (2013) 'Omitting Adjuvant Radiotherapy in Endometrial Cancer Increases the Rate of Locoregional Recurrences but Has no

Effect on Long-Term Survival', *International Journal of Gynecological Cancer*, 23(8), pp. 1429–1437. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182a5e77d.

Pennant, M. E. *et al.* (2016) 'Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer', *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 124(3), pp. 404–411. doi: 10.1111/1471-0528.14385.

Perrone, A. M. *et al.* (2012) 'Laparoscopic versus laparotomic approach to endometrial cancer.', *European journal of gynaecological oncology*. Singapore, 33(4), pp. 376–381.

Post, C. C. *et al.* (2021) 'Prevalence and Prognosis of Lynch Syndrome and Sporadic Mismatch Repair Deficiency in Endometrial Cancer', *Journal National Cancer Institute*, 113(9), pp. 1212–1220. doi: 10.1093/jnci/djab029.

R Core Team (2024) 'R: A Language and Environment for Statistical Computing'. Vienna, Austria. Available at: <https://www.r-project.org/>.

Raffone, A. *et al.* (2021) 'Clinical features of ProMisE groups identify different phenotypes of patients with endometrial cancer', *Archives of Gynecology and Obstetrics*. Springer Berlin Heidelberg, 303(6), pp. 1393–1400. doi: 10.1007/s00404-021-06028-4.

Raglan, O. *et al.* (2019) 'Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature', *International Journal of Cancer*, 145(7), pp. 1719–1730. doi: 10.1002/ijc.31961.

Rauh, L., Staples, J. N. and Duska, L. R. (2020) 'Chemotherapy alone may have equivalent survival as compared to suboptimal surgery in advanced endometrial cancer patients', *Gynecologic Oncology Reports*. Elsevier, 32, p. 100535. doi: 10.1016/j.gore.2020.100535.

Reijnen, C. *et al.* (2019) 'Mismatch repair deficiency as a predictive marker for response to adjuvant radiotherapy in endometrial cancer', *Gynecologic Oncology*. Elsevier Inc., 154, pp. 124–130. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.03.097.

Renahan, A. G. *et al.* (2008) 'Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies', *The Lancet*, 371(9612), pp. 569–578. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X.

Robert Koch Institut (2023) *Krebs in Deutschland für 2019/2020*.

Ryan, N. A. J. *et al.* (2017) 'Association of Mismatch Repair Mutation With Age at Cancer Onset in Lynch Syndrome Implications for Stratified Surveillance Strategies', *JAMA Oncology*, 3(12), pp. 1702–1706. doi:

10.1001/jamaoncol.2017.0619.

Ryan, N. A. J. *et al.* (2019) 'The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis', *Genetics in Medicine*. Springer US, 21(10), pp. 2167–2180. doi: 10.1038/s41436-019-0536-8.

Ryu, K.-J. *et al.* (2022) 'Risk of Endometrial Polyps, Hyperplasia, Carcinoma, and Uterine Cancer After Tamoxifen Treatment in Premenopausal Women With Breast Cancer.', *JAMA network open*. United States, 5(11), p. e2243951. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.43951.

Schmandt, R. E. *et al.* (2011) 'Understanding Obesity and Endometrial Cancer Risk: Opportunities for Prevention', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 205(6), pp. 518–525. doi: 10.1016/j.ajog.2011.05.042.

Setiawan, V. W. *et al.* (2007) 'Racial/Ethnic Differences in Endometrial Cancer Risk: The Multiethnic Cohort Study', *American Journal of Epidemiology*, 165(3), pp. 262–270. doi: 10.1093/aje/kwk010.

Setiawan, V. W. *et al.* (2012) 'Age at Last Birth in Relation to Risk of Endometrial Cancer: Pooled Analysis in the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium', *American Journal of Epidemiology*, 176(4), pp. 269–278. doi: 10.1093/aje/kws129.

Setiawan, V. W. *et al.* (2013) 'Type I and II Endometrial Cancers: Have They Different Risk Factors?', *Journal of Clinical Oncology*, 31(20), pp. 2607–2618. doi: 10.1200/JCO.2012.48.2596.

Sherman, M. E., Bur, M. E. and Kurman, R. J. (1995) 'p53 In Endometrial Cancer and Its Putative Precursors: Evidence for Diverse Pathways of Tumorigenesis', *Human pathology*, 26(11), pp. 1268–1274. doi: 10.1016/0046-8177(95)90204-x.

Sideris, M. *et al.* (2019) 'The Role of KRAS in Endometrial Cancer: A Mini-Review', *Anticancer Research*, 39(2), pp. 533–539. doi: 10.21873/anticancer.13145.

Siegel, R. L. *et al.* (2023) 'Cancer statistics, 2023', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 73(1), pp. 17–48. doi: 10.3322/caac.21763.

Signorelli, M. *et al.* (2009) 'Modified Radical Hysterectomy Versus Extrafascial Hysterectomy in the Treatment of Stage I Endometrial Cancer: Results From the ILIADE Randomized Study', *Annals of Surgical Oncology*, 16, pp. 3431–3441. doi: 10.1245/s10434-009-0736-6.

Singh, N. *et al.* (2020) 'p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies', *Journal of Pathology*, 250,

pp. 336–345. doi: 10.1002/path.5375.

Slaager, C. *et al.* (2021) 'Serous endometrial intraepithelial carcinoma (SEIC): Current clinical practice in The Netherlands', *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. The Authors, 265, pp. 25–29. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.08.012.

Soslow, R. A. *et al.* (2018) 'Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists', *International Journal of Gynecological Pathology*, 38, pp. 64–74. doi: 10.1097/PGP.0000000000000518.

Spurdle, A. B. *et al.* (2017) 'Endometrial cancer gene panels: clinical diagnostic vs research germline DNA testing', *Modern Pathology*. United States & Canadian Academy of Pathology, 30, pp. 1048–1068. doi: 10.1038/modpathol.2017.20.

Stampoliou, A., Arapantoni-Dadioti, P. and Pavlakis, K. (2016) 'Epigenetic mechanisms in endometrial cancer', *Journal of B.U.ON.*, 21(2), pp. 301–306.

Stelloo, E. *et al.* (2015) 'Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative', *Modern Pathology*. United States & Canadian Academy of Pathology, 28, pp. 836–844. doi: 10.1038/modpathol.2015.43.

Stelloo, E. *et al.* (2016) 'Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer — Combined Analysis of the PORTEC Cohorts', *Clinical Cancer Research*, 22(16), pp. 4215–4224. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2878.

Strupp, C. *et al.* (2023) 'Increased Cell Proliferation as a Key Event in Chemical Carcinogenesis: Application in an Integrated Approach for the Testing and Assessment of Non-Genotoxic Carcinogenesis'.

Sung, H. *et al.* (2021) 'Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), pp. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.

Talhok, A. *et al.* (2015) 'A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers', *British Journal of Cancer*. Nature Publishing Group, 113(2), pp. 299–310. doi: 10.1038/bjc.2015.190.

Talhok, A. *et al.* (2016) 'Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: earlier prognostic information to guide treatment', *Gynecologic Oncology*, 143(1), pp. 46–

53. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.07.090.Molecular.

Talhok, A., McConechy, M. K., *et al.* (2017) 'Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer', *Cancer*, 123(5), pp. 802–813. doi: 10.1002/cncr.30496.

Talhok, A., Mcconechy, M. K., *et al.* (2017) 'Confirmation of ProMisE: A Simple , Genomics-Based Clinical Classifier for Endometrial Cancer', *Cancer*, 123(5), pp. 802–813. doi: 10.1002/cncr.30496.

Tan, M.-H. *et al.* (2012) 'Lifetime Cancer Risks in Individuals with Germline PTEN Mutations', *Cinical Cancer Research*, 18(2), pp. 400–407. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2283.Lifetime.

Terzic, M. *et al.* (2021) 'Molecular basis of endometriosis and endometrial cancer: Current knowledge and future perspectives', *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), p. 9274. doi: 10.3390/ijms22179274.

The Cancer Genome Atlas Research Network (2013) 'Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma', *Nature*, 497(7447), pp. 67–73. doi: 10.1038/nature12113.

Timmerman, S. *et al.* (2020) 'Analysis of 108 patients with endometrial carcinoma using the PROMISE classification and additional genetic analyses for MMR-D', *Gynecologic Oncology*. Elsevier Inc., 157, pp. 245–251. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.01.019.

Travaglino, A. *et al.* (2019) 'Immunohistochemical Nuclear Expression of β -Catenin as a Surrogate of CTNNB1 Exon 3 Mutation in Endometrial Cancer', *American Journal of Pathology*, 151, pp. 529–538. doi: 10.1093/AJCP/AQY178.

Uwins, C. *et al.* (2021) 'Laparoscopic and Robotic Surgery for Endometrial and Cervical Cancer', *Clinical Oncology*. Elsevier Ltd, 33, pp. e372–e382. doi: 10.1016/j.clon.2021.05.001.

Vermij, L. *et al.* (2020) 'Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management', *Histopathology*, 76, pp. 52–63. doi: 10.1111/his.14015.

Viswanathan, A. N. *et al.* (2005) 'Smoking and the risk of endometrial cancer: results from the Nurses' Health Study', *International Journal of Cancer*, 114, pp. 996–1001. doi: 10.1002/ijc.20821.

Walker, J. L. *et al.* (2012) 'Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study.', *Journal of clinical oncology* :

- official journal of the American Society of Clinical Oncology*. United States, 30(7), pp. 695–700. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8645.
- WHO Classification of Tumours (2020) *WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours*. 5th edn, Lyon: IARC Press. 5th edn. International Agency for Research on Cancer.
- Win, A. K., Reece, J. C. and Ryan, S. (2015) 'Family History and Risk of Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis', *American College of Obstetricians and Gynecologists*, 125(1), pp. 89–98. doi: 10.1097/AOG.0000000000000563.
- Wortman, B. G. *et al.* (2018) 'Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy', *British Journal of Cancer*. Springer US, 119, pp. 1067–1074. doi: 10.1038/s41416-018-0310-8.
- Xie, H., Li, M. and Zheng, Y. (2024) 'Associations of metformin therapy treatment with endometrial cancer risk and prognosis: A systematic review and meta-analysis', *Gynecologic Oncology*. The Authors, 182, pp. 15–23. doi: 10.1016/j.ygyno.2024.01.007.
- Yano, M. *et al.* (2019) 'Impact of TP53 immunohistochemistry on the histological grading system for endometrial endometrioid carcinoma', *Modern Pathology*. United States & Canadian Academy of Pathology, 32, pp. 1023–1031. doi: 10.1038/s41379-019-0220-1.
- Yurgelun, M. B. and Hampel, H. (2018) 'Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention', *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 38, pp. 101–109.
- Zhao, S. *et al.* (2022) 'Endometrial cancer in Lynch syndrome', *International Journal of Cancer*, 150, pp. 7–17. doi: 10.1002/ijc.33763.
- Zhou, B. *et al.* (2008) 'Cigarette Smoking and the Risk of Endometrial Cancer: A Meta-Analysis', *The American Journal of Medicine*, 121, pp. 501–508. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.01.044.