

# Endometrieccancer

Nationellt vårdprogram



## Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
ÅÅÅÅ-MM-DD	Slutlig version

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan ÅÅÅÅ-MM-DD.

Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum XXX.

Vårdprogrammet publiceras enbart som pdf-dokument och finns att ladda ner på [www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se).

Nationellt vårdprogram X-cancer

ISBN: XXX

Månad år

# Innehållsförteckning

1.	Sammanfattning .....	7
1.1	Utredning .....	7
1.2	Primär behandling .....	7
1.3	Postoperativ behandling .....	8
1.4	Recidivbehandling .....	10
1.5	Uppföljning.....	10
1.6	Kvalitetsregistrering .....	11
1.7	Flödesscheman för utredning och typ av operation samt postoperativ behandling .....	11
2.	Inledning .....	16
2.1	Vårdprogrammets giltighetsområde .....	16
2.2	Förändringar jämfört med tidigare version .....	16
2.3	Vårdprogrammets förankring .....	16
2.4	Evidensgradering .....	17
3.	Mål med vårdprogrammet .....	18
4.	Bakgrund och orsaker .....	19
4.1	Epidemiologi.....	19
4.1.1	Relativ överlevnad.....	20
4.2	Orsaker (etiologi) och riskfaktorer .....	21
4.2.1	Etiologi .....	21
4.2.2	Riskfaktorer.....	22
5.	Ärftlighet, symtom och kliniska fynd .....	24
5.1	Ärftlighet.....	24
5.1.1	Lynchs syndrom (hereditär non-polypös koloncancer, HNPCC).....	24
5.2	Symtom och kliniska fynd.....	25
5.2.1	Symtom.....	25
5.2.2	Kliniska fynd.....	26
6.	Bilddiagnostisk utredning .....	27
6.1	Bilddiagnostiska metoder.....	27
6.1.1	Transvaginalt ultraljud (TVS) .....	27
6.1.2	Magnetresonanstomografi (MRT) .....	29
6.1.3	Datortomografi (DT) .....	30

6.2	Primärutredning .....	31
6.2.1	Lokal tumörutbredning .....	31
6.2.2	Tumörspridning .....	31
7.	Kategorisering av tumören .....	33
7.1	Histopatologisk diagnostik .....	33
7.1.1	Endometriebiopsi.....	33
7.1.2	Fraktionerad abrasio .....	33
7.1.3	Hysteroskopi med riktad biopsi.....	33
7.2	Histopatologisk klassifikation och gradering .....	34
7.2.1	Provhantering .....	34
7.2.2	Remissinnehåll.....	34
7.2.3	Klassifikationsregler.....	35
7.3	Histologiska undergrupper .....	35
7.3.1	Endometrioida adenocarcinom.....	35
7.3.2	Mucinöst adenocarcinom .....	36
7.3.3	Seröst adenocarcinom.....	37
7.3.4	Klarcelligt adenocarcinom .....	37
7.3.5	Övriga tumörtyper.....	37
7.4	Immunhistokemi .....	38
7.5	Eftergranskning av PAD.....	39
8.	Stadieindelning enligt FIGO.....	40
9.	Prognostiska och behandlingsprediktiva faktorer .....	42
9.1	Prognostiska faktorer .....	42
9.1.1	Stadium .....	42
9.1.2	Differentieringsgrad .....	45
9.1.3	DNA-ploidi.....	45
9.1.4	Histologisk typ .....	46
9.1.5	Myometrieinvasion .....	46
9.1.6	Ålder .....	46
9.1.7	Lymfovaskulär invasion (LVSI) .....	46
9.1.8	Tumörstorlek .....	46
9.1.9	Övriga prognostiska faktorer .....	47
9.2	Behandlingsprediktiva faktorer .....	47
9.2.1	Receptorförekomst .....	47
9.2.2	Differentieringsgrad .....	47

9.2.3	Duration mellan diagnos och återfall .....	47
10.	Endometriehyperplasi .....	48
10.1	Malign potential .....	48
10.2	Symtom och diagnostik .....	49
10.3	Behandling .....	49
10.3.1	Hyperplasi utan atypi .....	49
10.3.2	Hyperplasi med atypi .....	49
11.	Prognostisk riskgruppsindelning vid stadium I-II .....	50
12.	Multidisciplinär konferens (MDK) .....	51
13.	Primär behandling .....	53
13.1	Val av behandling .....	53
13.2	Kirurgi .....	53
13.3	Strålbehandling .....	55
13.3.1	Primär extern strålbehandling (ERT) .....	55
13.3.2	Primär intrauterin brachyterapi (BT) .....	55
13.3.3	Adjuvant strålbehandling .....	55
13.3.4	Planering av postoperativ ERT .....	56
13.3.5	Adjuvant postoperativ vaginal BT .....	57
13.3.6	Strålbehandling vid recidiv eller avancerad sjukdom .....	57
13.4	Cytostatikabehandling .....	58
13.4.1	Neoadjuvant cytostatikabehandling .....	58
13.4.2	Adjuvant cytostatikabehandling .....	58
13.4.3	Cytostatikabehandling vid avancerad sjukdom (och recidiv) .....	59
13.5	Målinriktad behandling .....	59
13.6	Hormonbehandling .....	59
13.6.1	Behandling vid avancerad sjukdom eller recidiv .....	60
13.7	Hormonsubstitution .....	60
14.	Behandling av återfall (Recidiv) .....	62
14.1	Bilddiagnostik vid recidivmisstanke .....	62
14.2	Kirurgi .....	63
14.3	Cytostatikabehandling .....	63
14.4	Hormonbehandling .....	63
14.5	Strålbehandling .....	64
15.	Omvårdnad .....	65
15.1	Kontaktsjuksköterska .....	65

15.2	Min vårdplan.....	66
16.	Rehabilitering, understödjande vård och egenvård .....	68
16.1	Nationella mål för cancerrehabilitering.....	68
16.2	Psykosocialt omhändertagande .....	68
16.3	Diagnosbeskedet.....	69
16.4	Specifika behandlingsrelaterade symtom och egenvård.....	69
16.4.1	Lymfödem i ben och underliv .....	69
16.4.2	Symtom från gastrointestinalkanalerna och urinvägarna .....	70
16.4.3	Sexuell dysfunktion .....	71
17.	Uppföljning.....	72
17.1	Varför ett uppföljningsprogram? .....	72
17.2	Vem ska sköta kontrollerna? .....	73
17.3	Patientinformation .....	73
17.4	Kontrollbesöket .....	73
17.5	Kontrollintervall .....	73
18.	Underlag för nivåstrukturering .....	75
19.	Kvalitetsregister .....	77
20.	Kvalitetsindikatorer och målnivåer .....	78
21.	Referenser .....	81
22.	Vårdprogramgruppen.....	96
22.1	Vårdprogramgruppens sammansättning .....	96
22.2	Vårdprogramgruppens medlemmar.....	96
22.3	Adjungerade författare.....	97
22.4	Jäv och andra bindningar.....	97
	Bilaga 1 Diagnostisk tillförlitlighet .....	98
	Bilaga 2 Klinisk stadiindelning enligt FIGO 1971 .....	100
	Bilaga 3 Termer och förkortningar.....	101

# 1. SAMMANFATTNING

## 1.1 Utredning

- Vid misstanke om endometrie-cancer bör transvaginalt ultraljud (TVS) och endometriebiopsi utföras.
- Vid oklart PAD-svar/kvarstående misstanke om endometrie-cancer eller fortsatta blödningar trots benigt PAD bör hysteroskopi med riktad provtagning utföras.
- Vid verifierad endometrie-cancer diagnos bör:
  - MRT lilla bäckenet/kvalificerat TVS utföras (för bedömning av myometri-invasion och cervixengagemang)
  - DT buk och thorax/lungröntgen<sup>1</sup> utföras
  - DNA ploidibestämning utföras
  - patienten delas in, preoperativt i låg- eller högriskgrupp.

## 1.2 Primär behandling

- Alla patienter som bedöms vara operabla bör genomgå primär operation utförd av en van tumörkirurg.
- Det fåtal patienter som inte bedöms kunna genomgå primär kirurgi ska diskuteras multidisciplinärt för ställningstagande till annan behandling. Om patienten är inoperabel p.g.a. interkurrent sjuklighet och har en endometrie-cancer som bedöms vara begränsad till uterus bör brachybehandling övervägas.
- I första hand rekommenderas att den primära kirurgin utförs laparoskopiskt vid klinisk stadium I–II-sjukdom.
- Vid operationen bör buken alltid initialt kartläggas och lymfkörtelstatus bedömas. Om metastasmisstänkta körtlar föreligger bör dessa om möjligt avlägsnas med clipsmarkering av tagstället eller åtminstone biopsieras och clipsmarkeras. All makroskopisk tumör bör så långt möjligt avlägsnas.
- För patienter **utan** prognostiskt ogynnsamma faktorer (se kapitel 11 Prognostisk riskgruppsindelning vid stadium I-II) och utan preoperativ misstanke på extrauterin sjukdom (lågriskcancer) rekommenderas: Hysterektomi + SOEB samt buksköljvätska.
- För patienter **med** en eller flera prognostiska ogynnsamma faktorer (se kapitel 11 Prognostisk riskgruppsindelning vid stadium I-II) men utan preoperativ misstanke om extrauterin sjukdom (högriskcancer begränsad till uterus) rekommenderas: Hysterektomi + SOEB + infracolik omentresektion, pelvin och paraaortal lymfkörtelutrymning samt buksköljvätska.
- Vid misstanke om extrauterin cancerväxt rekommenderas operation med öppen teknik med målet att åstadkomma makroskopisk tumörfrihet.
- Adekvat körtelutrymning definieras i detta vårdprogram som:  $\geq 10$  pelvina och  $\geq 5$  paraaortala utförskaffade lymfkörtlar.

---

<sup>1</sup> Lungröntgen endast vid lågriskhistologi

- Vulnerabla patienter (bl.a. hög ålder eller betydande komorbiditet) som bedöms ha ökad risk för biverkningar och komplikationer bör diskuteras vid en MDK. Ett beslut om att avstå från exempelvis pelvin eller paraaortal körtelutrymning eller postoperativ behandling kan i dessa fall vara adekvat.
- Om man pre- eller peroperativt aktivt beslutat att avstå från paraaortal lymfkörtelutrymning och patienten därför enbart har genomgått pelvin körtelutrymning med negativa körtlar betraktas hon som adekvat lymfkörtelutrymd, och postoperativ strålbehandling bör ej ges.

### 1.3 Postoperativ behandling

De prognostiska faktorer som påverkar de postoperativa behandlingsrekommendationerna är stadium, histologisk typ, FIGO-grad 3 (vid endometrioid histologisk typ), aneuploidi, uppenbar kärlinvasion, djup myometral invasion.

#### **Stadium I endometrioid cancer utan någon prognostiskt ogynnsam faktor**

- Ingen postoperativ behandling

#### **Stadium I med en eller flera prognostiskt ogynnsamma faktorer:**

- Adekvat körtelutrymd och radikalt opererad endometrioid, FIGO-grad I-II: Ingen postoperativ behandling.
- Patienter med endometrioid cancer FIGO-grad 3 bör i första hand erbjudas inklusion i ENGOT-EN2 studien och i andra hand ingen postoperativ behandling.
- Patienter med icke endometrioid cancer bör i första hand erbjudas inklusion i ENGOT-EN2 studien och i andra hand postoperativ cytostaikabehandling (paklitaxel/karboplatin x 4).
- Icke adekvat<sup>2</sup> körtelutrymd eller icke radikalt opererad: I första hand MDK med ställningstagande till reoperation. I andra hand cytostatikabehandling (paclitaxel/karboplatin x 4) samt ERT 45–46 Gy/23–25 fraktioner mot bäckenfält. Beslut om strålbehandling skall tas med stor hänsyn till patientens allmäntillstånd och risk för strålrelaterade biverkningar.

---

<sup>2</sup> Vid åldriga eller kraftigt komorbida patienter och patienter som inte förväntas tåla adjuvant onkologisk behandling eller har kort förväntad återstående livslängd bör ett beslut att avstå från körtelutrymning paraaortal och/eller pelvin diskuteras på MDK. I de fall patienten, efter sådant övervägande, enbart har genomgått pelvin körtelutrymning med negativa körtlar betraktas hon som adekvat lymfkörtelutrymd och postoperativ strålbehandling bör ej ges.



## Stadium II:

- Endometrioid cancer med högst en riskfaktor, adekvat körtelutrymd och radikalt opererad: I första hand inklusion i ENGOT-EN2 studien. I andra hand Ingen postoperativ behandling.
- Mer än en riskfaktor eller icke endometrioid cancer, adekvat körtelutrymd och radikalt opererad: I första hand inklusion i ENGOT-EN2 studien och i andra hand postoperativ cytostatikabehandling (paklitaxel/karboplatin x 4)
- Icke adekvat<sup>1</sup> körtelutrymd eller icke radikalt opererad: I första hand MDK med ställningstagande till reoperation. I andra hand cytostatikabehandling (paclitaxel/karboplatin) samt ERT 45–46 Gy/23–25 fraktioner mot bäckenfält. Beslut om strålbehandling skall tas med stor hänsyn till patientens allmäntillstånd och risk för strålrelaterade biverkningar

## Stadium III:

- IIIA: Radikalt opererad, körtelutrymd, (negativa körtlar): Cytostatikabehandling (paklitaxel/karboplatin x 6) samt ERT 45–46 Gy/23–25 fraktioner mot bäckenfält kan övervägas.
- IIIA: Icke körtelutrymd eller icke radikalt opererad: MDK med ställningstagande till reoperation. Cytostatikabehandling rekommenderas (paklitaxel/karboplatin x 6). ERT 45–46 Gy/23–25 fraktioner mot bäckenfält kan övervägas
- IIIB: Cytostatikabehandling rekommenderas (paklitaxel/karboplatin x 6). ERT 45–46 Gy/23–25 fraktioner mot bäckenfält kan övervägas.. Vid enbart vaginal utbredning kan individuellt anpassad VBT övervägas istället för ERT. Vid icke radikal operation bör ställningstagande till reoperation i första hand övervägas (MDK).
- IIIC1: Cytostatikabehandling rekommenderas (paklitaxel/karboplatin x 6) samt ERT 45–46 Gy/23–25 fraktioner mot bäckenfält bör övervägas.
- IIIC2: Cytostatikabehandling rekommenderas (paklitaxel/karboplatin x 6) samt ERT 45–46 Gy/23–25 fraktioner bör övervägas inkluderande paraaortala körtelstationer.

## Stadium IV samt stadium III med känd resttumör

- Individuell behandling beroende på lokalisation och omfattning av fjärrmetastasering samt om det finns kvarvarande tumör efter kirurgi. Patienten bör diskuteras vid MDK och kombinationer av strålbehandling, cytostatikabehandling och hormonell behandling övervägas. Primär cytostatikabehandling är vanligtvis paklitaxel/karboplatin x 6.

## Stadium IV samt stadium III med känd resttumör

- Individuell behandling beroende på lokalisering och omfattning av fjärrmetastaser samt om det finns kvarvarande tumör efter kirurgi. Patienten bör diskuteras vid MDK och kombinationer av strålbehandling, cytostatikabehandling och hormonell behandling övervägas. Primär cytostatikabehandling är vanligtvis TP x 6.

## 1.4 Recidivbehandling

- Vid recidiv bör man i första hand utreda om kurativt syftande kirurgi eller strålbehandling är möjlig. Hur kurativ behandling utformas bör diskuteras vid MDK och utformas individuellt.
- Enbart cytostatikabehandling eller hormonell behandling betraktas som palliativ behandling.
- Som första linjens cytostatikabehandling föreslås paklitaxel ( $175 \text{ mg/m}^2$ ) och karboplatin (AUC 5) 6 kurer.
- Som andra linjens cytostatikabehandling kan man överväga liposomalt doxorubicin ( $40 \text{ mg/m}^2$ ), doxorubicin ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) eller epirubicin ( $75 \text{ mg/m}^2$ ). Observera maxdosen  $550 \text{ mg/m}^2$  för doxorubicin, och  $1\ 000 \text{ mg/m}^2$  för epirubicin.
- Utöver dessa två linjers cytostatikabehandling finns ingen evidens för någon nytta av ytterligare cytostatikabehandling.
- Hormonell behandling kan framför allt vara av nytta vid högt differentierade, hormonreceptorpositiva tumörer med spridning. I första hand föreslås medroxyprogesteronacetat  $200 \text{ mg}$  x 1.
- Palliativ strålbehandling är i många fall effektiv.

## 1.5 Uppföljning

Mottagningskontroller av patienter utan känd sjukdom föreslås under 5 år. Var 3:e–4:e månad upp till 2 år efter avslutad behandling. Därefter var 6:e månad upp till 5 år efter avslutad behandling.

Syftet med uppföljningen är i första hand att

- finna behandlingsbara recidiv, då tidig upptäckt och behandling minskar morbiditet och mortalitet
- följa upp och lindra behandlingsrelaterade biverkningar, psykosociala besvär, sexuell dysfunktion m.m.

## 1.6 Kvalitetsregistrering

Det är väsentligt att alla kliniker och mottagningar som tar hand om endometrie-cancerpatienter har rutiner för att fylla i uppgifter till det svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer, <http://www.vinkcancer.se/inca/>

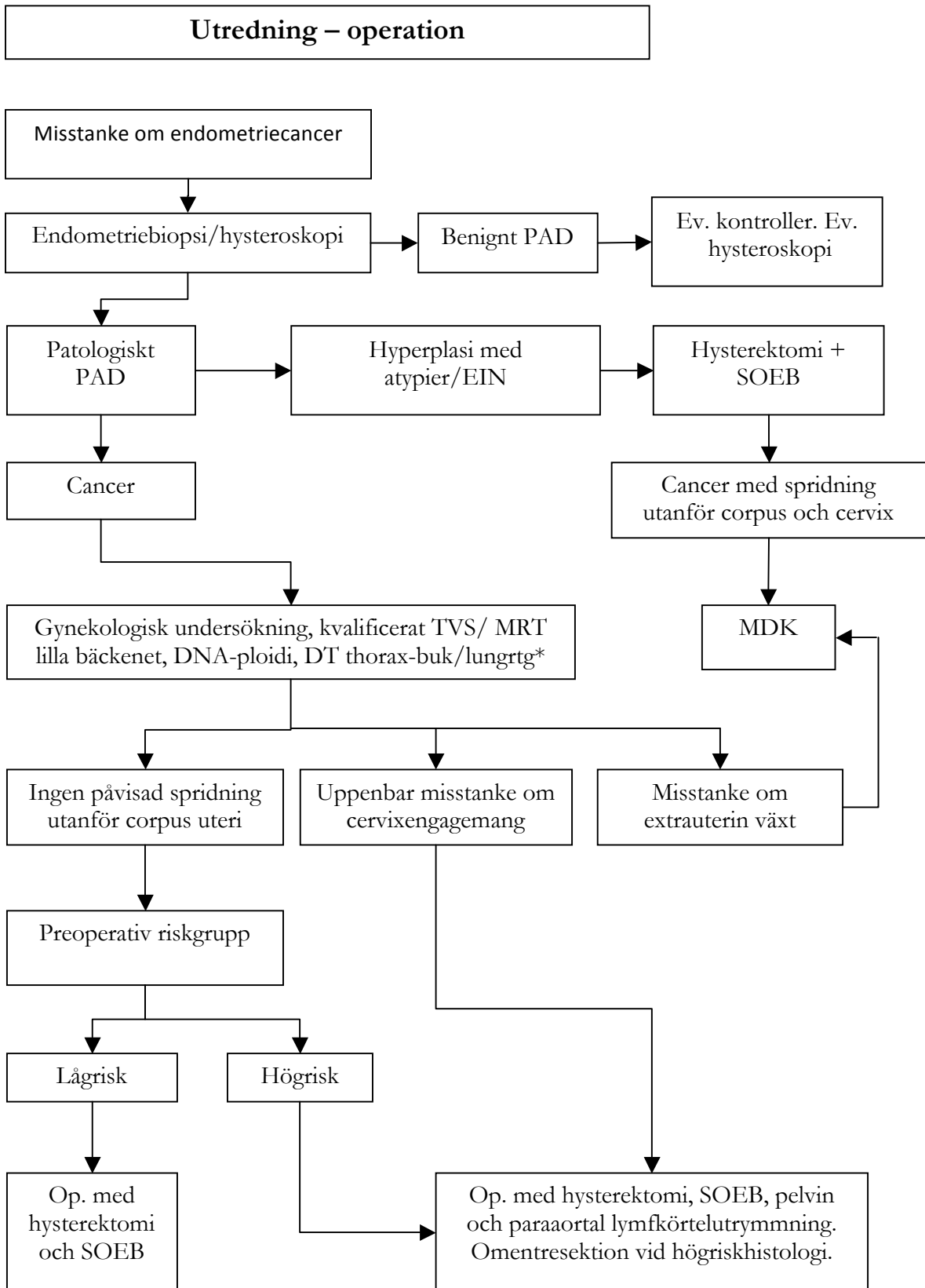
Varje patient ska registreras med en blankett för:

- anmälan
- kirurgisk behandling
- avslutad primärbehandling
- icke-kirurgisk recidivbehandling (kirurgisk recidivbehandling registreras på en ny blankett "kirurgisk behandling")
- uppföljning (vid varje återbesök).

## 1.7 Flödesscheman för utredning och typ av operation samt postoperativ behandling

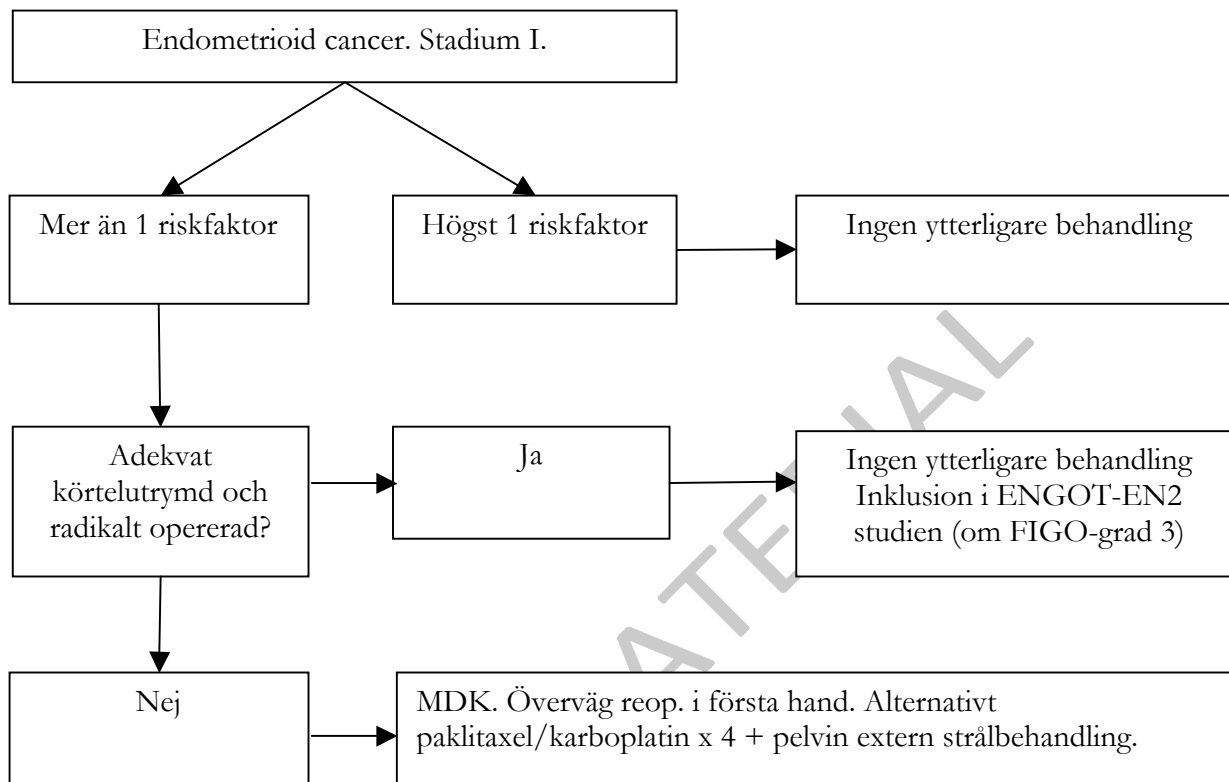
Se kommande sidor.

ARBETSMATERIAL

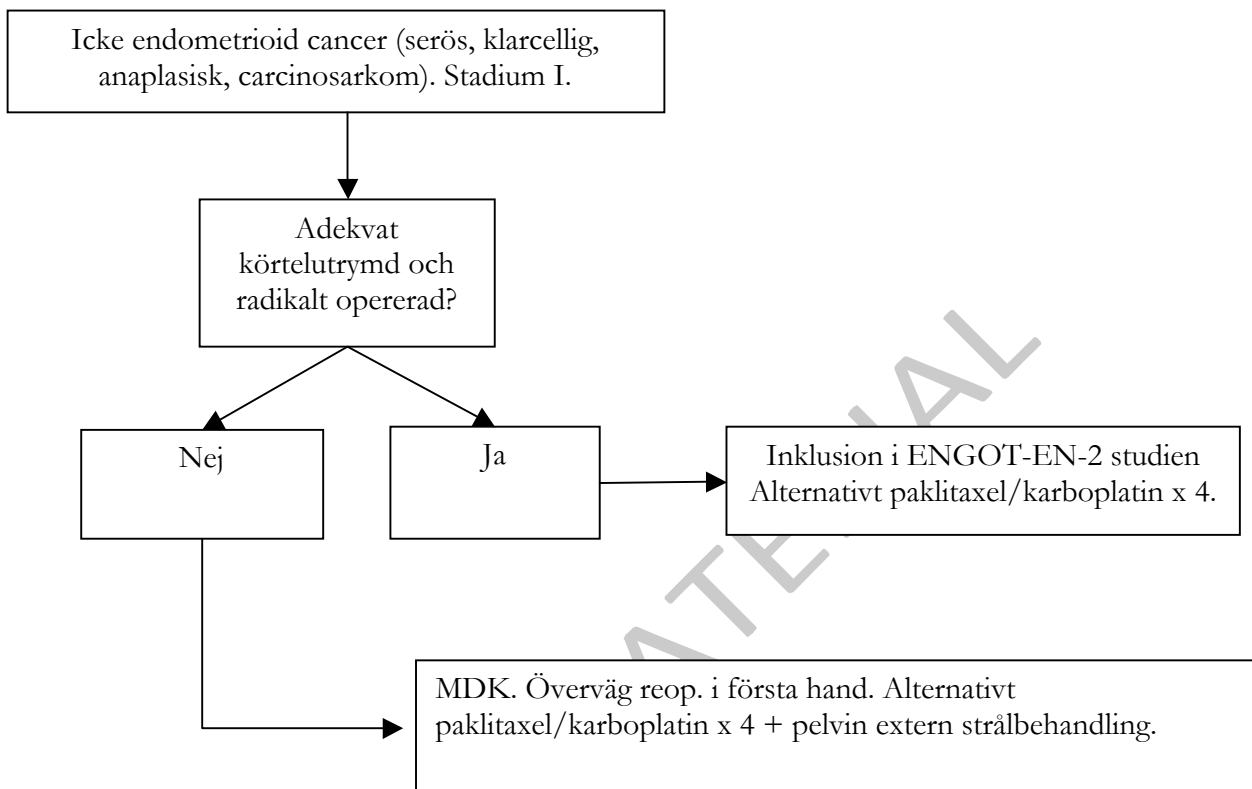


\*vid lågrisk histologi  
 Se avsnitt 12 Prognostisk riskgruppsindelning  
 vid stadium I-II

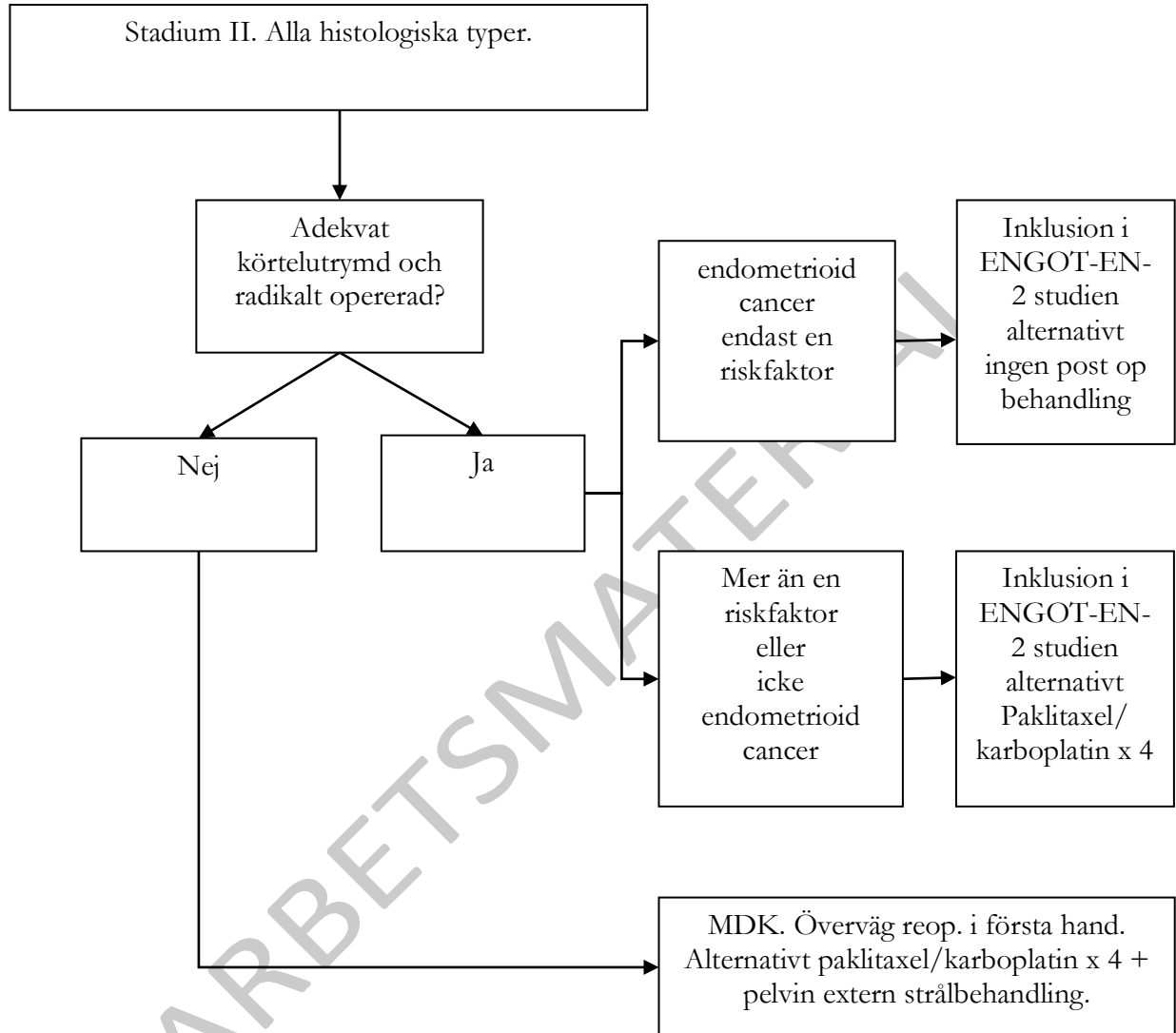
**Postoperativ behandling. Endometrioid cancer. Kirurgiskt stadium I.**



**Postoperativ behandling. Icke endometrioid cancer. Kirurgiskt stadium I.**



## Postoperativ behandling. Kirurgiskt stadium II.



## 2. INLEDNING

### 2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller för endometriecancer ICD C54.9. Endometriecancer, som även kallas corpuscancer, definieras som en malign tumör utgången från livmoderslembinnan (endometriet) och som har potential att invadera myometriet (livmodermuskelväggen) samt spridas vidare (metastasera). Metastaseringen sker både som direkt överväxt på intilliggande organ samt genom spridning via blodet och lymfan.

### 2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

- Postoperativ riskgruppsindelning är borttagen. Den postoperativa behandlingen baseras på stadium och prognostiska riskfaktorer
- Patienter med stadium I eller II rekommenderas inte postoperativ adjuvant behandling om de har opererats på korrekt sätt (dvs. hysterektomi + SOEB för patienter i den preoperativa lågriskgruppen och med tillägg av lymfkörtelutrymning för högriskgruppen). Har patienten inte fått korrekt initial kirurgisk behandling finns det endera en anledning (exempelvis hög ålder eller komorbiditet) eller så bör en ny operation övervägas (restaging).
- Kvalificerat transvaginalt ultraljud (TVS) eller MRT bör användas preoperativt för bedömning av lokal tumörutbredning (förekomst av djup myometrieinvasion  $\geq 50\%$  och/eller cervixinvasion)
- Vid preoperativ lågriskcancer stadium I räcker lungröntgen som preoperativ radiologisk utredning.

### 2.3 Vårdprogrammets förankring

Den grundligen reviderade versionen av det nationella vårdprogrammet för endometriecancer har utarbetats på uppdrag av RCC i samverkan som också utsett deltagarna inklusive ordföranden.

I remissrundorna har följande organisationer lämnat synpunkter på programmets innehåll: Nationella kontaktpersoner på respektive RCC, Regionala och nationella specialistföreningar, Svensk sjuksköterskeförening, Sjuksköterskor för palliativ omvårdnad, Sjuksköterskor i cancervård, Nätverket mot cancer, Gynsam – Gyncancerföreningarnas Nationella Samarbetsorganisation, Nätverket mot gynekologisk cancer, Svenska Lymfödemförbundet, Svensk förening för bild- och funktionsmedicin, Svensk förening för allmänmedicin, RCC:s nationella arbetsgrupp för cancerrehabilitering, RCC:s nationella nätverk för kontaktsjuksköterskor, RCC:s Nationella Arbetsgrupp för cancerläkemedel, Svensk förening för patologi, Svensk onkologisk förening, Svensk kirurgisk förening, Svensk förening för sexologi, Svenska läkaresällskapet, Patientrepresentanter i den nationella styrgruppen, Svenska kuratorsföreningen, Förbundet Sveriges arbetsterapeuter, Sveriges fysioterapeuter.



## 2.4 Evidensgradering

Vårdprogrammets rekommendationer har graderats enligt GRADE med skalan starkt (⊕⊕⊕⊕), måttligt (⊕⊕⊕), begränsat (⊕⊕) och otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕). I de fall en sådan värdering saknas har ingen evidensgradering kunnat göras, eller så bygger värderingen på ”klinisk praxis” eller ”beprövad erfarenhet”. Ambitionen har varit att alla rekommendationer i vårdprogrammet ska vara evidensbaserade, men för att få fram ett praktiskt användbart verktyg har gruppen i vissa fall ändå utfärdat rekommendationer trots avsaknad av vetenskapliga evidens. Vårdprogrammet baseras således inte på en fullständig vetenskaplig evidensanalys.

- Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕)  
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕)  
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕)  
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕)  
När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet här:

[http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUshandbok\\_Kapitel10.pdf](http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUshandbok_Kapitel10.pdf)

### 3. MÅL MED VÅRDPROGRAMMET

De övergripande målen för vårdprogrammet är att

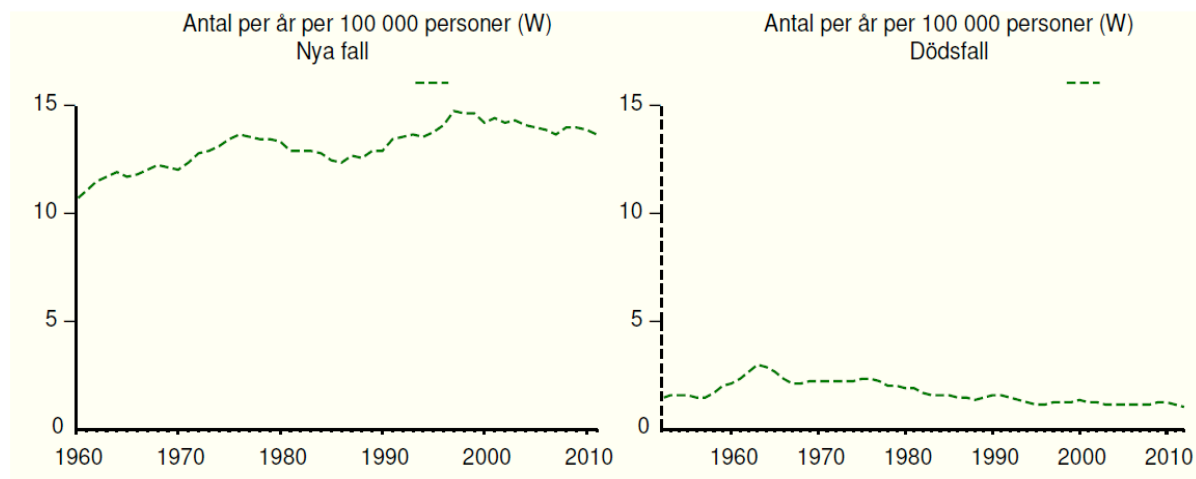
- ge nationellt gemensamma rekommendationer för handläggning av patienter med misstänkt eller diagnosticerad endometrie-cancer
- utgöra underlag för registrering i nationella kvalitetsregister i form av mål och målnivåer
- ytterligare minska olikheter i utredning, vård och uppföljning mellan olika verksamhetsområden, sjukhus och landsting, och att definiera var omhändertagandet bör ske (nivåstrukturering).

Det nationella vårdprogrammet ska fungera som ett ”paraplyprogram” med principer för handläggning och behandling av endometrie-cancer baserat på bästa möjliga evidens. Vissa regionala skillnader kan uppstå mot bakgrund av geografiska eller andra förutsättningar. Dessa eventuella skillnader bör vara så få och så små som möjligt. Det är viktigt att handläggning, behandling och uppföljning sker på ett konsekvent och, med hjälp av registrering i det nationella kvalitetsregistret, utvärderingsbart sätt. Den offentliga sjukvården är skyldig att bedriva likvärdig vård, varför regionala anpassningar bör motiveras i de regionala vårdprogrammen eller motsvarande dokument.

## 4. BAKGRUND OCH ORSAKER

### 4.1 Epidemiologi

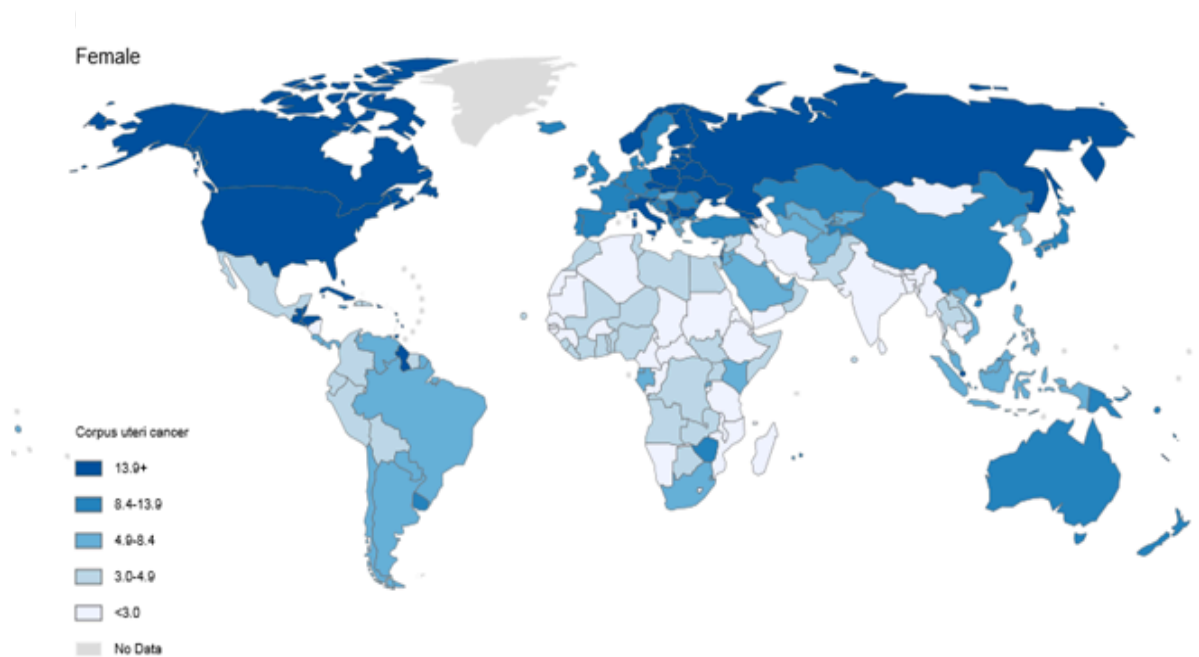
Endometrie-cancer är den vanligaste gynekologiska cancersjukdomen i Sverige och den 6:e vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor. Årligen drabbas drygt 1 300 kvinnor av endometrie-cancer i Sverige (1) men dödligheten är förhållandevis låg (se figur 1).



Figur 1. Antal nya fall per år i Sverige med cancer corporis uteri per 100 000 personer (kvinnor och män). Källa: Nordcan

Medianåldern vid insjuknande är 69 år och mycket få kvinnor drabbas före 50 års ålder. Mycket talar för att den stigande incidensen som ses i hela västvärlden är associerad med livsstilsfaktorer, då riskfaktorer för endometrie-cancer inkluderar övervikt, diabetes mellitus, sen menopaus samt en åldrande population [2-5]. I USA har fetmaepidemin lett till en kraftigt ökad incidens av endometrie-cancer. I Västeuropa inklusive Sverige kan vi förvänta oss en liknande utveckling.

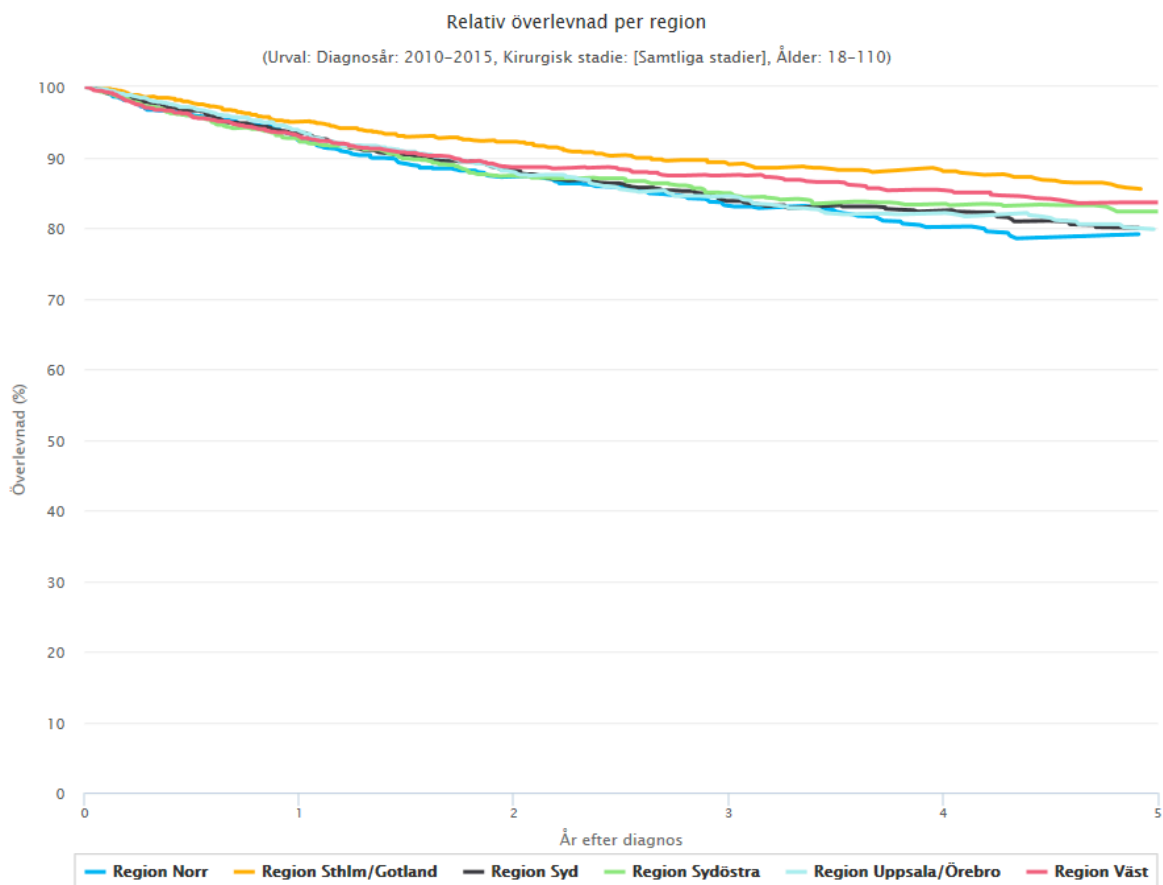
Även globalt är endometrie-cancer den 6:e vanligaste cancer hos kvinnor, med 320 000 nya fall diagnosticerade år 2012. Antalet nydiagnosticerade fall (incidensen) av endometrie-cancer är ojämnt fördelat över världen. Incidensen är högst i västvärlden och lägst i Indien och Afrika (se figur 2).



Figur 2. Geografisk spridning av endometriecancer, antal fall per 100 000 kvinnor. Åldersstandardiserad incidens mot världsbefolkningen. Källa: Globocan 2012.

#### 4.1.1 Relativ överlevnad

Den relativa överlevnaden skiljer sig inte statistiskt signifikant mellan sjukvårdsregionerna i Sverige, och är förhållandevis god (figur 3). Den goda prognosen beror sannolikt på att sjukdomen i stor utsträckning upptäcks tidigt. Av 8127 patienter som i oktober år 2015 hade registrerats i det Nationella kvalitetsregistret upptäcktes 75 % i stadium I.



Figur 3. Relativ överlevnad. Källa: Nationella kvalitetsregistret för corpuscancer

## 4.2 Orsaker (etiologi) och riskfaktorer

### Sammanfattning

Endometrieccancer kan delas in i typ I och II med skillnader i etiologi, genetiska förändringar och prognos. (⊕⊕⊕⊕)

Tillstånd med höga östrogennivåer utan balans av progesteron innebär en ökad risk för endometrieccancer. (⊕⊕⊕⊕)

Sjukdomar som diabetes och hypertoni ökar risken för att drabbas av endometrieccancer. (⊕⊕⊕)

Övervikt är en riskfaktor för endometrieccancer av typ I. (⊕⊕⊕)

Tamoxifenbehandling medför en ökad risk för endometrieccancer. (⊕⊕⊕)

### 4.2.1 Etiologi

Endometrieccancerens utveckling anses följa två olika vägar (typ I och typ II) med distinkta skillnader ur såväl klinisk som genetisk synvinkel. De flesta patienter (cirka 80 %) tillhör typ I vilken är associerad med hyperöstrogenism samt god prognos. Dessa tumörer är högt eller medelhögt differentierade endometrioida typer och ofta ytligt invasiva och hormonreceptorpositiva.

Däremot anses typ II-tumörerna vara icke hormonberoende, hormonreceptornegativa och inkluderar lågt differentierade endometrioida carcinom samt de ovanligare histologiska typerna: serös- eller klarcellig cancer, carcinosarkom samt dedifferentierad och odifferentierad cancer. Dessa patienter har sämre prognos.

Genetiska skillnader mellan typ I och II-tumörerna anges i tabell 1. Se även avsnitt 7 Kategorisering av tumören.

Genetisk förändring	Typ I-cancer (%)	Typ II-cancer (%)
PTEN-inaktivering	50–80	10
K-ras-mutation	15–30	0–5
□ -catenin-mutation	20–40	0–3
Microsatellite instability	20–30	0–5
p53-mutation	10–20	80–90
HER-2/neu-amplifiering	10–30	40–80
p16-mutation	10	40
E-cadherin	10–20	60–90

Tabell 1. Genetiska skillnader mellan typ I- och typ II-cancer. Källa: Bansai N, Yendluri V, Wenham RM. *The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies.* *Cancer control* 2009; 16:8-13.

#### 4.2.2 Riskfaktorer

Riskfaktorer associerade med typ I-endometrie-cancer är: fetma, nulliparitet, sen menopaus, diabetes och hypertension.

Fetma är en oberoende riskfaktor och i Västeuropa associerad med upp till 40 % av all endometrie-cancer (2-5). I fettväven sker aromatisering av androstendion till östrogen. Detta resulterar i en ökad nivå av östrogen utan balans av progesteron. Fetma är även associerad med sänkt koncentration av sexualhormonbindande globulin (SHBG), vilket leder till ökad mängd fritt östrogen.

Infertilitet är associerad med biologiska förändringar såsom anovulatoriska menstruationscykler som föranleder en förlängd östrogenpåverkan utan tillräcklig progesteronproduktion samt höga serumkoncentrationer av androstendion. Även låga koncentrationer av SHBG kan vara av betydelse. Lägre koncentrationer av SHBG har påvisats hos nullipara jämfört med kvinnor som fött barn (6).

P-piller, ökad paritet, rökning, fysisk aktivitet och solning har en skyddande effekt (6-9). Kvinnor som stått på kombinations-p-piller har befunnits ha en halverad risk för endometrie-cancer jämfört med icke användare. Man har också funnit att den skyddande effekten varit större vid användning av p-piller som innehåller högre mängder gestagen. Studier har visat att den skyddande effekten hos p-piller tycks vara störst hos nullipara (7, 10).

Östrogenbehandling utan samtidigt gestagentillägg i mer än 5 år mer än 6-faldigar risken för endometriecancer, och en förhöjd risk tycks finnas kvar mer än 10 år efter avslutad behandling (11, 12). Kontinuerlig kombinationsbehandling tycks å andra sidan minska risken för endometriecancer (13, 14) men ökar samtidigt risken för bröstcancer (16). Även lågpotenta östrioler i peroral form dubblar risken för endometriecancer framför allt hos icke överviktiga kvinnor, medan lokala östrioler inte tycks påverka risken (14). Riskökningen är som störst under de första två årens användning (14).

Tamoxifenbehandling ger också en riskökning som efter mer än 5 års behandling ligger i samma storleksordning som östrogenbehandling utan gestagen. De maligniteter som drabbar långtidsbehandlade patienter tycks vara av mer malign natur och mer avancerade vid diagnostillfället jämfört med icke tamoxifenanvändare. Den endometriecancerspecifika överlevnaden har rapporterats vara lägre jämfört med icke användare (15-17).

Patologiska tillstånd med hormonstörningar såsom polycystiska ovarialsyndromet (PCO) och östrogenproducerande tumörer (granulosa-tecacellstumörer) ger en ökad risk för endometriecancer.

5. ÄRFTLIG BAKGRUND ÄR OVANLIG, MEN  
FINNS. SE KAPITEL 5 ÄRFTLIGHET,  
SYMPTOM OCH KLINISKA FYND

Ärftlighet.

ARBETSMATERIAL



## 6. ÄRFTLIGHET, SYMTOM OCH KLINISKA FYND

### 6.1 Ärftlighet

#### Sammanfattning

Kvinnor med Lynchs syndrom har en genetiskt betingad ökad risk för endometriecancer. (⊕⊕⊕)

Kvinnor med endometriecancer vid < 50 års ålder eller med en släkthistoria för kolorektalcancer bör remitteras till en onkogenetisk enhet.

Profylaktisk kirurgi bör föregås av en cancertgenetisk utredning.

Profylaktisk hysterektomi och salpingooforektomi minskar risken för endometriecancer och ovarialcancer hos kvinnor med Lynchs syndrom.

(⊕⊕⊕⊕)

#### 6.1.1 Lynchs syndrom (hereditär non-polypös koloncancer, HNPCC)

Lynchs syndrom innebär en ökad risk för kolorektal cancer men även för flera andra cancrar. Individer med Lynchs syndrom har mutationer i DNA mismatch repair-generna (MLH1, MSH2, PMS2 eller MSH6). De HNPCC-associerade tumörerna karakteriseras av mikrosatellitinstabilitet (MSI), vilket innebär instabilitet i repetitiva frekvenser av nukleotider i DNA, samt av defekt MMR-protein i tumörvävnaden påvisat genom immunhistokemi (IHC). Endometriecancer är vanligast vid mutationer i ffa MLH1- och MSH6-generna (18). Analys av MSI och immunhistokemisk färgning för MMR-proteiner har därför tidigare gjorts som första genetiska analysmetod vid misstänkt Lynchs syndrom (19, 20). Idag gör man, vid misstanke, en mutationsscreening av individen direkt.

Vid Lynchs syndrom är risken för kolorektal cancer störst, med en livstidsrisk på 40–60 %. Syndromet orsakar 2–4 % av all kolorektalcancer och 1–5 % av all endometriecancer. Den kumulativa risken för en kvinna med en HNPCC-orsakande mutation att drabbas av endometriecancer är 40–60 % (21), medan risken för ovarialcancer är 9–12 %. Tumörer i andra organ såsom magsäck, bukspottkörtel, urinvägar, tunntarm och hjärna är också associerade med syndromet (21, 22). Medelåldern för att insjukna i endometriecancer hos mutationsbärare är 49 år. Den endometrioida histologin dominerar hos tumörerna, men även serös och klarcellig cancer kan förekomma (23).

Kvinnor som bär en Lynch-associerad mutation eller bedöms vara riskindivider i en Lynch-familj rekommenderas regelbundna (två års intervall) koloskopier samt årliga gynekologiska undersökningar, inkluderande vaginalt ultraljud (endometrietjocklek) och i förekommande fall endometriebiopsi. Koloskopi har visats vara kostnadseffektiv och öka den förväntade överlevnaden (23), medan evidens för de gynekologiska kontrollerna saknas

(24). När man tar upp anamnes hos en patient med endometrie cancer är det viktigt att förhöra sig om släkthistoria avseende framför allt kolorektal cancer och endometrie cancer. Om det finns en sådan släkthistoria, eller om patienten insjuknat före 50 års ålder, bör patienten remitteras till en onkogenetisk mottagning för vidare utredning, och ev. mutations screening i förekommande fall genomföras. Profylaktisk hysterektomi och bilateral salpingooforektomi rekommenderas postmenopausala mutationsbärare samt premenopausala mutationsbärare som avslutat familjebildning eller från 35 år (25). För mer information, var god se det Nationella vårdprogrammet för ärftlig kolorektal cancer <http://sfmg.se/download/riktlinjer/Cancergenetik/Arftlig-kolorektal-cancer-utredning-uppfoljning-och-omhandertagande-uppdaterad-151124.pdf>

## 6.2 Symtom och kliniska fynd

### Sammanfattning

Postmenopausal blödning är det vanligaste symtomet vid endometrie cancer. (⊕⊕⊕⊕)

Risken för endometrie cancer hos kvinnor med postmenopausal blödning är relaterad till slemhinnetjockleken mätt med TVS. Vid omätbart eller förtjockat ( $\geq 5$  mm) endometrium är risken för endometrie cancer förhöjd och biopsi bör tas för att utesluta cancer. (⊕⊕⊕⊕)

Koksaltinfusion i livmoderhålan (hydrosonografi) kan användas för att avgöra bästa sättet att ta biopsi. Vid globalt förtjockad slemhinna är enkel biopsi att föredra men vid fokala förändringar är hysteroskopisk resektion en mera tillförlitlig metod. (⊕⊕⊕)

Endometrie biopsi är en metod med relativt hög sensitivitet och specificitet för att diagnostisera endometrie cancer, och bör utföras på alla kvinnor med misstänkt cancer. Vid otillräckligt/icke-representativt prov bör man gå vidare med hysteroskopi. (⊕⊕⊕)

### 6.2.1 Symtom

De vanligaste symtomen vid tidig endometrie cancer är

- postmenopausal blödning
- nytillkomna menorragier
- pyometra/hematometra
- avvikande flytningar.

Prevalensen av endometrie cancer vid postmenopausal blödning (PMB) varierar i olika studier mellan 3 och 10 %. Cirka 95 % av kvinnor med endometrie cancer har PMB som enda symtom (26, 27).

Cirka 10–20 % av patienterna saknar symtom i form av blödningsrubbing före diagnos, och cancer upptäckts en passant vid ultraljudsundersökning (man finner då vanligast en polyp alternativt kraftigt förtjockad endometrieslemhinna)(28) eller vid histopatologisk undersökning efter hysterektomi gjord på annan indikation.

Bäckensmärta, viktnedgång och allmän sjukdomskänsla är okarakteristiska symtom som kan vara orsakade av endometrie cancer. Oftast har sjukdomen då spridit sig utanför livmodern.

### 6.2.2 Kliniska fynd

PMB är, som tidigare nämnts, det vanligaste symtomet vid endometrie cancer. Cirka 10 procent av kvinnor med PMB visar sig ha livmodercancer. Det är därför viktigt att utesluta eller verifiera malignitet i endometriet på ett säkert och kostnadseffektivt sätt vid detta symtom.

Risken för endometrie cancer hos kvinnor med PMB är relaterad till slemhinnetjockleken mätt med TVS. Vid omätbart eller förtjockat ( $\geq 5$  mm) endometrium är risken för endometrie cancer förhöjd, och biopsi bör tas för att utesluta cancer. Vid väldefinierat tunt endometrium,  $< 5$  mm, är risken för endometrie cancer  $< 1$  %; endometrie biopsi behöver då inte tas men cellprov/biopsi bör övervägas för att utesluta cervixcancer (29, 30).

Kvinnor med PMB bör uppmanas att söka igen vid upprepade blödningar eftersom detta innebär en ökad risk för både endometrie- och cervixcancer (31). Vid utredning av PMB rekommenderas det att man utför koksaltinfusion (hydrosonografi, se kapitel 7 Bilddiagnostisk utredning) för att utesluta fokala förändringar hos alla kvinnor med förtjockat eller omätbart endometrium (32). Kvinnor med fokala förändringar bör opereras med hysteroskopi där hela förändringen tas bort under ögats kontroll, eftersom en konventionell skrapning missar att diagnosticera 50 % av de benigna fokala förändringarna och upp till 10 % av cancerarna (33). Vid klinisk misstanke om endometrie cancer bör man dock alltid ta endometrie biopsi vid första besöket för att inte fördröja handläggningen.

Även missfärgade flytningar utan regelrätt blödning kan bero på endometrie cancer, i cirka 10 % av fallen.

## 7. BILDDIAGNOSTISK UTREDNING

### Sammanfattning

Kvalificerat transvaginalt ultraljud (TVS) eller magnetresonanstomografi (MRT) bör användas preoperativt för att bedöma lokal tumörutbredning, dvs förekomst av djup myometrievinvasion ( $\geq 50\%$ ) eller cervixinvasion.

DT thorax-buk bör utföras vid högriskhistologi<sup>3</sup> eller om kvalificerat TVS eller MRT inger misstanke om djup myometrievinvasion, cervixinvasion eller extrauterin spridning.

För kvinnor som efter ovanstående utredning ingår i lågriskgruppen kan det räcka att utföra lungröntgen preoperativt.

Om den preoperativa utredningen visat lågriskcancer, men den slutliga kirurgiska stadiindelningen visar högriskcancer bör man postoperativt utföra DT thorax-buk.

### 7.1 Bilddiagnostiska metoder

Enligt NCCN:s (National Comprehensive Cancer Networks) riktlinjer för utredning av endometrieccancer, version 2013, är enbart lungröntgen obligatoriskt. MRT föreslås i fall med misstänkt cervixengemang. PET-DT, DT eller MRT rekommenderas endast i fall med misstänkt extrauterin spridning <http://www.nccn.org>. Det finns ingen konsensus eller rekommendation att använda bilddiagnostik för att bedöma den lokala tumörutbredningen. Flera studier har dock visat att såväl ultraljud som MRT kan bedöma djup myometrievinvasion och cervixstromainvasion med jämförbar hög tillförlitlighet (34-41). (Se även bilaga 1, tabell 1 och 2). Dessa faktorer kan inte med hög tillförlitlighet bedömas på annat sätt preoperativt.

Använder man enbart histologi för preoperativ riskstratifiering kommer 70–75 % att vara lågrisk preoperativt, men enligt den slutliga kirurgiska stadiindelningen kommer 40–45 % av dessa kvinnor betraktas som högrisk (grad 3, djup myomatral invasion eller cervical stromainvasion)(41).

I den reviderade stadiindelningen enligt FIGO 2009 har man tagit hänsyn till svårigheten att med bildgivande metoder särskilja intrakavitär/intramukosal växt från yttlig växt i myometriet, varför bilddiagnostikern nu i huvudsak endast har tre frågor att besvara:

- Invasion  $<$  eller  $\geq 50\%$  av myometriets tjocklek?
- Inväxt i cervikala stromat?
- Extrauterin växt?

#### 7.1.1 Transvaginalt ultraljud (TVS)

Det finns flera studier som visat att TVS och MRT har jämförbar hög tillförlitlighet (cirka 80–90 %) vid bedömning av lokal tumörutbredning vid endometrieccancer (35-45) och att bildgivande metoder (ultraljud eller MRT)

<sup>3</sup> Se kapitel 12. Prognostisk riskgruppering

som tillägg till biopsi förbättrar identifieringen av högriskfall med uppemot 30 % (38, 41).

Fördelar med TVS är att det är en kostnadseffektiv och snabb metod som inte kräver intravenöst kontrastmedel. Bedömningen kräver dock god apparatur och kunskap hos undersökaren. En nyligen publicerad reproducerbarhets-studie visade att bedömningen av myometriinvasion gjordes lika bra av allmängynekologer som av en ultraljudsexpert, medan bedömningen av cervixinvasion gjordes bäst av en ultraljudsexpert (46). En brist med denna studie är dock att alla undersökningarna utfördes av en enda expert, och det går därför inte att omedelbart översätta resultaten till en klinisk situation. Tills vidare rekommenderas därför att bedömningen av tumörutbredning vid endometrie-cancer utförs av gynekologer med second opinion-kompetens inom gynekologiskt ultraljud.

Det råder ingen konsensus kring hur man bäst bedömer myometriinvasion med ultraljud: genom subjektiv skattning eller objektiva mätningar. I en studie jämfördes objektiva mätmetoder med subjektiv skattning av djupväxten (45). Man fann att subjektiv skattning var lika bra eller bättre än objektiva mätningar. Den bästa objektiva mätmetoden var tumörens/uterus anterior-posteriora kvot, med en cut-off kring 0,5 (45, 47). Det behövs emellertid ytterligare större multicenterstudier innan man kan fastslå det optimala cut-off-värdet för de objektiva mätmetoderna. Objektiva mätmetoder kan vara missvisande vid stora polypösa tumörer som expanderar i kaviteten men som inte växer in på djupet.

Vid bedömning av cervixinvasion använder man sig av att ultraljud är en dynamisk teknik. Genom att trycka lätt med givaren mot cervix kan man se om tumören bara glider ner i cervix eller om den verkligen invaderar.

Man har även visat att tumörstrukturen, bedömt med ultraljud, skiljer sig mellan morfologiska högrisk- respektive lågrisktyper. Högriskcancer är ofta isoekogen eller har en blandad ekogenitet och vid Doppler-ultraljud ser man ett rikligt blodflöde och multipla kärl som kommer in i tumören från olika håll, medan lågriskcancer är hyperekokogen och sparsamt vaskulariserad med ett fåtal kärl som kommer in i tumören från en sida (48).

Det finns ett stort antal studier där man bedömt den diagnostiska tillförlitligheten av ultraljud vid bedömning av myometrie- och cervixinvasion (bilaga 1, tabell 1) (34-36, 38-40, 42-45, 49-52), och ett mindre antal studier där man jämfört ultraljud med MRT på samma patientkohorter (bilaga 1, tabell 2) (34-36, 38-40). Resultaten för myometriinvasion är relativt homogena med stabila goda resultat (sensitivitet 69–100 % och specificitet 71–90 %), medan bedömning av cervixinvasion är mera divergerande. Bilddiagnostik tycks utmärkt för att utesluta cervixinvasion eftersom specificiteten är hög och negativ likelihood ratio är låg i samtliga studier, medan sensitiviteten varierar såväl för ultraljud (19–90 %) som för MRT (27–88 %) mellan de olika studier som jämfört metoderna (34-36, 38-40). Detta kan bero på patientselektionen; det är svårt för bilddiagnostiska metoder att detektera ett mikroskopiskt fokus av stromainvasion eller att vid tumör i istmusregionen avgöra om den når nedanför den inre modermunnen eftersom denna punkt inte är välavgränsad på postmenopausala kvinnor. Det

pågår för närvarande en stor europeisk multicenterstudie (IETA) om ultraljudsbedömning av endometriecancer, där man hittills inkluderat över 1 500 kvinnor.

### 7.1.2 Magnetresonanstomografi (MRT)

Av de olika modaliteterna inom bild- och funktionsmedicin är MRT den metod som med högst vävnadsdistinktion och specificitet avbildar lilla bäckenet med organ, och därmed ger den mest kompletta bilden av lokal tumörutbredning. Man kan bedöma inväxt i myometrium/cervix, överväxt mot urinblåsa, uretärer och tarm, samt påvisa metastasmissstänkta lymfkörtlar.

I litteraturen har rekommenderats dynamisk kontrastförstärkt MRT för preoperativ kartläggning baserat på en meta-analys och en kostnadsanalys av Kinkel respektive Hardesty (53, 54). Kinkels metaanalys från 1999 bygger på 6 DT-, 16 ultraljuds- och 25 MRT-studier. Stora randomiserade studier mellan de bildgivande metoderna saknas. Det finns även en översiktsartikel av Frei och Kinkel från 2001, där man också kommit till slutsatsen att kontrastförstärkt MRT är likvärdig i såväl kostnad som diagnostisk tillförlitlighet med gross inspection. Författarna påpekar att MRT-resultaten kan reducera antalet onödiga lymfkörtelutrymningar (55).

#### 7.1.2.1 Myometrievinvasion

Studier av diagnostisk tillförlitlighet vid MRT för att fastställa myometrievinvasion kompliceras av att olika parametrar mäts och att olika tekniker används. Mätningarna kan störas av förekomst av polyper, myom eller pyometra som kan trycka på myometriet och ge dålig kontrastskillnad mellan tumör och myometrium. Kompletterande diffusions-viktade sekvenser tycks kunna minska en del av denna problematik (56).

Den diagnostiska tillförlitligheten för MRT att detektera djup myometrievinvasion hos kvinnor med endometriecancer utvärderades i en systematisk översikt som inkluderade 11 studier med 548 kvinnor som undersöktes mellan 1995 och 2012 (57). T2-viktade bilder hade en samlad sensitivitet på 87 % och specificitet på 58 %. Motsvarande siffror för kontrastförstärkt MRT var 81 % respektive 72 %. Diffusions-viktad bildgivning (DWI) har introducerats först under senare år för gynekologisk onkologi och därför behövs mer evidens innan dess möjligheter kan värderas, men tekniken ter sig lovande (56, 58).

I praktiken används redan idag såväl kontrastmedels- som diffusions-teknik vid MRT-undersökningar av pelvin tumörsjukdom, och när denna information kombineras med de övriga bildgivande sekvenserna ger det erfarenhetsmässigt radiologen ett mer tillförlitligt bedömningsunderlag. Om kontrastmedel är kontraindicerat kan DWI kompensera (59).

En äldre metaanalys har visat att preoperativ MRT som tillägg till FIGO-gradering förbättrar diagnostiken av myometrievinvasion, d.v.s. att preoperativt identifiera patienter aktuella för lymfkörtelutrymning (60).

### 7.1.2.2 *Cervixinvasion*

Den diagnostiska tillförlitligheten med MRT vid cervixinvasion har i en översikt rapporterats vara 90–92 %, med en sensitivitet på 75–80 % och specificitet på 94–96 % (61). Detta får stöd av en senare brittisk ”audit” som anger en tillförlitlighet på 90 % (62), men enskilda studier har visat divergerande resultat och de som rapporterar låg sensitivitet har inkluderat cervikalt engagemang med enbart ytlig växt (stadium IIA enligt FIGO 1998) som alltså inte är säkert detekterbar med MRT (bilaga 2, tabell 3).

### 7.1.2.3 *Lymfkörtelmetastaser*

Diagnosen lymfkörtelmetastas på MRT (och datortomografi) använder en cut-off-storlek på minimum 1 cm transaxialt (61, 63). Detta kriterium ger en låg sensitivitet på 50 % för att detektera lymfkörtelmetastaser men en specificitet på 95 %, enligt en MRT-studie utförd på 37 patienter (64). Som komplement till storlekskriteriet bedöms även lymfkörtlarnas form och struktur.

Författarna till SEPAL-studien konkluderar i en nyligen publicerad retrospektiv observationsstudie på 56 patienter att lymfadenektomi inte behöver utföras vid lågrisk-endometrie-cancer, baserat på preoperativ bedömning med MRT, CA-125 och biopsi. MRT-bedömningen inkluderade tumörvolym, myometrieinvasion och extrauterin spridning (65, 66).

### 7.1.3 **Datortomografi (DT)**

DT kan inte med acceptabel säkerhet användas för att bedöma lokal tumörutbredning. Metoden används däremot för att bedöma regional spridning och fjärrspridning. Då utförs DT av thorax och buk med intravenöst kontrastmedel. Fjärrmetastaser är emellertid sällsynt vid sjukdomsdebut; det finns endast hos omkring 2–3 % av patienterna (67). Preoperativ DT såväl som abdominellt ultraljud, rektoskopi, koloskopi och pyelografi har väldigt liten påverkan på valet av behandling (68). En retrospektiv studie på 250 patienter som genomgått preoperativ DT buk för uterin cancer påvisade att DT-fyndet endast påverkade handläggningen i 3 % av fallen (69). Författarna påpekar att preoperativ DT är kostsamt och alltså sällan ändrar behandlingsstrategin, särskilt vid lågrisk-endometrie-cancer. DT kan också påvisa oönskade bifynd i form av t.ex. leverhemangiom, binjureadenom eller ospecifika nodulära lungförändringar, som i sin tur kan generera oro och resurskrävande vidare utredning.

### 7.1.4 **Positronemissionstomografi med datortomografi atortomografi (PET-DT)**

Om PET-DT-undersökningen utförs med diagnostisk kvalitet (tillräckligt hög stråldos) och intravenöst kontrastmedel kan den ersätta separat DT-undersökning och samtidigt ge information vid tolkningen av undersökningens PET-del beträffande upptaget av fluor-18-fluorodeoxyglukos (FDG). Den spatials upplösningen blir emellertid för låg för att bedöma invasion i myometrium och cervix.

PET-DT kan vara ett hjälpmedel för att detektera extrauterin spridning av gynekologisk cancer som inte syns på DT eller MRT (70).

Enligt litteraturen tycks MRT, DT och PET-DT ha jämförbar tillförlitlighet att detektera lymfkörtel-metastaser vid endometrie-cancer (37, 71). Överlag har dessa modaliteter visat hög specificitet, men sensitiviteten är moderat eller låg och varierar mellan olika studier. PET-DT förefaller alltså inte kunna förbättra sensitiviteten för lymfkörtelmetastaser jämfört med MRT (72). PET-DT:s förmåga att påvisa lymfkörtelmetastaser beror på körtelstorleken, med en detektionsfrekvens på bara 12 % i metastatiska lesioner  $\leq 4$  mm, men 100 % om  $\geq 10$  mm vid uterin cancer (73).

## 7.2 Primärutredning

### 7.2.1 Lokal tumörutbredning

Den lokala tumörutbredningen bedöms med kvalificerat vaginalt ultraljud eller MRT. Olika faktorer såsom lokal tillgänglighet och kompetens påverkar vilken av metoderna som väljs. Vid kontraindikationer mot MRT (grav njurinsufficiens, vissa elektroniska implantat etc.) väljs ultraljud. Kvalificerat gynekologiskt ultraljud definieras som en undersökning utförd vid en klinisk enhet där man har utrustning av högsta kvalitet, där alla undersökningar lagras digitalt, där man deltar vid multidisciplinära konferenser och där man kontinuerligt bedriver kvalitetssäkring. De som arbetar vid enheten ska ha minst second opinion-kompetens inom gynekologiskt ultraljud.

MRT utförs med riktat protokoll över lilla bäckenet (63, 74, 75) inkluderande T2-viktade sekvenser med hög upplösning och täta snitt invinklade sagittellt resp. transaxialt i förhållande till endometriets längdaxel ("oblique") med små bildfält (20–25 cm), dynamiska kontrastmedelssekvenser och diffusion. För att optimera bildkvaliteten används ytspolar (phased array) och inför undersökningen bör patienten vara fastande och få tarmmotorikhämmande läkemedel. Undersökningen bedöms vid en radiologisk avdelning med kunskap om och erfarenhet av gynekologisk diagnostik.

Utförd bilddiagnostik ska kunna demonstreras på multidisciplinära konferenser där man gör den sammanlagda bedömningen inför terapibeslutet.

I undersökningsutlåtandet bör framgå:

- tumörstorlek, om möjligt i tre dimensioner
- myometrieminfiltration större eller mindre än 50 %
- förekomst av cervixstromainvasion
- förekomst av serosagenomväxt och överväxt på omgivande organ samt förekomst av metastasmissänkta lymfkörtlar.

### 7.2.2 Tumörspridning

Bedömningen av tumörspridning kan utföras med DT av thorax och buk med intravenöst kontrastmedel. Vid bildtolkningen behövs kännedom om tumörens histologi och lokala utbredning, varför denna information bör anges i röntgenremissen eller på annat sätt finnas tillgänglig. I undersökningsutlåtandet bör framgå förekomst och lokalisering av patologiska lymfkörtlar, samt förekomst av fjärrmetastaser och relevanta anatomiska avvikelser inom till exempel kärl eller urinvägar.



Endometrie-cancer diagnosticeras ofta i tidigt stadium med låg förekomst av spridning. En stor del av det relativa värdet med DT ligger därför i information om andra undersökningsfynd. Dessa kan antingen behöva utredas eller bara vara kända vid senare uppföljning, för att undvika ogrundad recidivmisstanke.

Hos patienter med preoperativ risk för lymfkörtelspridning utförs lymfkörtelutrymning, varför förfinad diagnostik med PET-DT inte är indicerad.

ARBETSMATERIAL

## 8. KATEGORISERING AV TUMÖREN

### Sammanfattning

Följande bör besvaras i ett diagnostiskt PAD-utlåtande:

- Föreligger cancer?
- Histologisk typ.
- FIGO-grad, vid endometrioid och mucinös typ.
- DNA-ploidiindex och S-fas %.

Följande bör besvaras i ett postoperativt PAD-utlåtande:

- Histologisk typ.
- FIGO-grad, vid endometrioid och mucinös typ.
- Myometrieinvasionsdjup (mindre eller till och med halva myometriets tjocklek eller mer).
- Tumörstorlek, största diameter.
- Uppenbar invasion i (lymf- eller blod-) kärl.
- Cervikal stromainvasion.
- Extrauterin spridning inklusive växt på serosaytan.
- Antal lymfkörtlar per station inklusive antal lymfkörtlar med metastaser per station.
- DNA-ploidi (om ej bedömt tidigare).

### 8.1 Histopatologisk diagnostik

Histopatologisk diagnos fastställs med hjälp av nedanstående.

#### 8.1.1 Endometriebiopsi

Endometriebiopsi är förstahandsmetoden för att verifiera endometrie cancer. Sensitiviteten för att upptäcka sjukdomen med denna metod är mycket hög även om studier anger olika sensitivitet. Dock går det inte att utesluta cancer med denna metod (76, 77). Om endometriebiopsin inte visat cancer bör fortsatt utredning därför göras om misstanken på endometrie cancer kvarstår (ultraljudsfynd eller symptom), exempelvis med hysteroskopi med riktade biopsier. Se nedan.

#### 8.1.2 Fraktionerad abrasio

Sensitiviteten för att diagnosticera endometrie cancer med abrasio är 80–85 % och har således en falsk negativ ratio på 15-20 % (78). Vid en retrospektiv histopatologisk genomgång av 13 600 abrasioprover och 5 800 endometriebiopsier fann man jämförbar sensitivitet, men abrasio hade högre komplikationsfrekvens (79).

#### 8.1.3 Hysteroskopi med riktad biopsi

Metoden har cirka 90 % sensitivitet och 94 % specificitet, och en systematisk översikt samt metaanalys anger ”overall success rate” på 96 % (80). Biopsier bör tas även om kaviteten är visuellt normal, p.g.a. falsk negativ bild i 3 % (79). Hysteroskopi bör utföras om man vid hydrosonografi hittar fokala

förändringar eller om de blinda biopsimetoderna givit otillräckligt eller inkonklusivt fynd.

## 8.2 Histopatologisk klassifikation och gradering

### 8.2.1 Provhantering

Vissa preparat skickas färska för speciellt omhändertagande enligt lokala instruktioner, men vanligtvis skickas materialet i 4 % buffrad formaldehydlösning. För optimal fixering bör formaldehydmängden vara minst 10 x preparatmängden och vid hysterektomi ska kaviteten vara åtkomlig (enligt lokal överenskommelse, vanligen uppklippt i framväggen). Eventuella avvikelser från gängse hantering bör noteras på medsänd remiss. Mycket små eller smala px-bitar (< 3 mm) kan läggas på filterpapper, eventuellt i erytrosinfärgad formalin, för optimal identifiering och orientering vid paraffinbäddning.

Preparatburken ska vara märkt med patientens namn och personnummer, samt numrering eller annan identifiering om flera burkar skickas. Om remissen skickas elektroniskt ska det finnas identifikationsnummer som kopplar remiss till rätt preparatburkar. Markera speciella frågeställningar.

### 8.2.2 Remissinnehåll

PAD-remissens anamnesdel bör innehålla:

- Identifikation: patientens namn och personnummer.
- Preoperativ diagnos, inklusive tumörtyp, ploidi respektive djupväxt och frågeställning med adekvat anamnestisk information: sjukhistoria, ärftlighet, hormonstatus, hormonbehandling eller annan behandling, relevanta rtg-fynd och laboratedata.
- Beskrivning av vilka preparat som medföljer inklusive provtagnings-/operationsmetod och preparatmärkning.
- Vilket datum preparaten är tagna.
- Insändande läkare och avdelning, samt ev. annan betalande avdelning.

PAD-remissens svarsdel bör innehålla:

Följande bör besvaras i ett diagnostiskt/preoperativt PAD-utlåtande:

1. Föreligger cancer?
2. Histologisk typ.
3. FIGO-grad, vid endometrioid och mucinös typ.
4. DNA-ploidiindex och S-fas %.

Följande bör besvaras i ett postoperativt PAD-utlåtande:

- Histologisk typ.
- FIGO-grad, vid endometrioida och mucinösa tumörer.
- Myometrieinvasionsdjup (mindre eller till och med halva myometriets tjocklek eller mer)
- Tumörstorlek, största diameter.
- Uppenbar invasion i (lymf- och blod-) kärl.
- **Tumörlokalisering.**
- Engagemang av cervixstroma eller mukosa.
- Extruterin spridning inklusive växt på serosaytan.
- Antal lymfkörtlar per station inklusive antal lymfkörtlar med metastas per station.
- DNA-ploidi (om ej bedömt tidigare).
- Om den preoperativa diagnosen är känd och om den avviker mot den slutliga diagnosen, är det lämpligt att kommentera anledningen till detta.

Svarsdelen ska även innehålla:

- Namn på ansvarig diagnostiker.
- Svarsdatum.
- Typ av svar (preliminärt, definitivt, konsultationsutlåtande).

### 8.2.3 Klassifikationsregler

Endometriecancer ska klassificeras enligt WHO 2014 (81).

Begreppet endometriehyperplasi med atypi är synonymt med endometrial intraepithelial neoplasia (EIN). EIN samexisterar med adenocarcinom i 25–40 % av fallen.

#### 10.1.3.1 Gradering

Differentieringsgrad i endometrioitt/mucinöst adenocarcinom anges enligt FIGO-systemet:

- FIGO grad 1: mindre än 5 % solid tumörkomponent.
- FIGO grad 2: 5–50 % solid tumörkomponent.
- FIGO grad 3: mer än 50 % solid tumörkomponent.

Skivepiteldifferentiering och morulabildning ses ofta i endometrioid cancer men utesluts i bedömningen av solid tumörkomponent. Vid höggradig nukleär atypi uppgraderas tumören till nästkommande FIGO-grad, men annan tumörtyp måste först uteslutas.

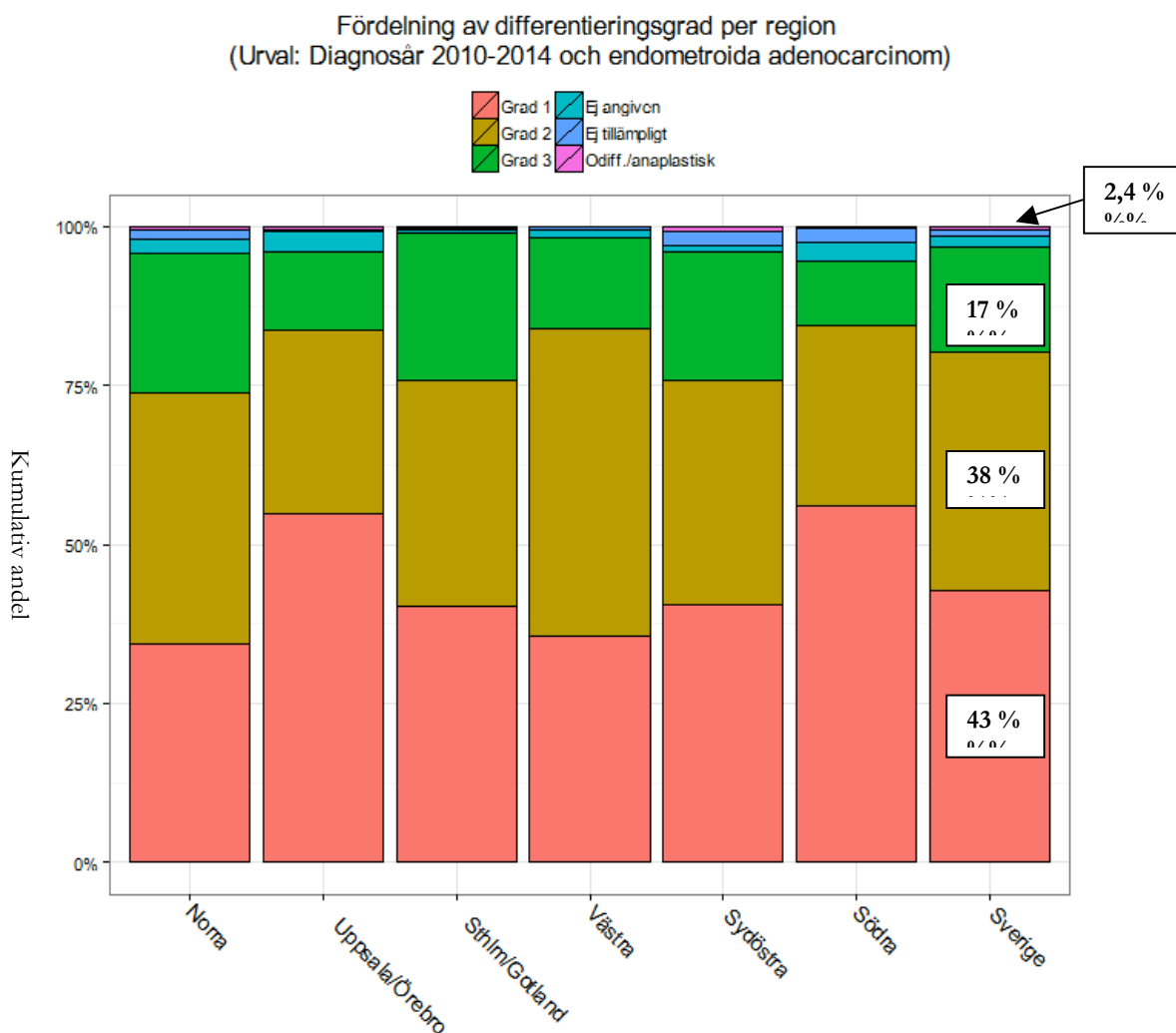
De serösa och klarcelliga typerna ska inte graderas.

## 8.3 Histologiska undergrupper

### 8.3.1 Endometrioida adenocarcinom

Den vanligaste histologiska undergruppen är endometrioitt adenocarcinom som utgör cirka 80 % av all endometriecancer. Grad 1-, 2- och 3-tumörer

utgör ca 50 %, 35 % respektive 15 % av de endometrioida och mucinösa adenocarcinomen i endometriet (82) (figur 4). I denna typ inkluderas fall med skivepiteldifferentiering (tidigare benämnd adenoakantom) vilket ses i 20–50 %, samt villoglandulär, cilierad och sekretorisk variant med glykogenvakuoler. Skivepitelmetaplasi ska skiljas från solida partier (81). Vid höggradig nukleär atypi uppgraderas tumören till nästkommande FIGO-grad. Skivepiteldifferentiering och morulabildning utesluts i bedömningen av solid tumörkomponent (83).



Figur 4. Totalt är 3 866 patienter registrerade fr.o.m. år 2010. Källa: Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer, mars 2015

### 8.3.2 Mucinöst adenocarcinom

Mucinösa tumörer ska innehålla > 50 % celler med mucinförande cytoplasma. De är ovanliga, oftast högt differentierade, och utgör 1–9 % av adenocarcinom i endometriet. Små foci (< 10 %) med mucinös metaplasi (d.v.s. mucin i cytoplasman) ses i 40 % av de endometrioida adenocarcinomen. Denna histologiska typ ska FIGO-graderas och tillhör typ I-tumörerna.

### 8.3.3 Seröst adenocarcinom

Serös cancer utgör ca 5–10 % av adenocarcinomen. Tidigare har flera olika benämningar använts (seropapillär, Uterine Papillary Serous Carcinoma – UPSC). Risk för spridning finns även utan infiltration i myometriet.

SEIC – Serous Endometrial Intraepithelial Carcinoma – är en icke invasiv prekursor till seröst adenocarcinom. Ofta uppträder denna i en endometriepolyp eller på endometriets yta i ett atrofiskt endometrium. På grund av att det är svårt att skilja mellan SEIC och serös cancer med tidig stromainvasion, är rekommendationen enl. WHO att rapportera dessa som: ”minimal uterine serous carcinoma” i biopsimaterial (81).

Serösa cancrar är vanligen aneuploida.

### 8.3.4 Klarcelligt adenocarcinom

De klarcelliga adenocarcinomen utgör ca 2 % av all endometriecancer. Histologiskt ser man polygonala eller hobnail-liknande celler med klar eller eosinofil cytoplasma. Cellerna är arrangerade i papillära formationer, tubulocystiska strukturer eller ligger solitt. Kärnatypin är åtminstone fokalt höggradig. Ofta ses hyaliniserade stromapapiller i den papillära tumörkomponenten.

Differentialdiagnostiska svårigheter kan föreligga med sekretorisk cancer och andra cancertyper. Sekretorisk (endometrioid variant) cancer är högt differentierad med lätt-måttlig kärnatyp och höga cylinderceller, men solida områden förekommer. Endometrioida cancrar kan ha en uttalad komponent med glykogenrik, klar cytoplasma. Ibland förekommer områden med skivepitelmetaplasi, som kan likna klarcellscancer, men områden med skivepiteldifferentiering och typiska endometrioida körtlar brukar ses. Arias-Stellas fenomen ter sig också klarcelliga men har låg proliferation och ofta deciduaeförekomst.

Klarcellig cancer har negativt eller lågt uttryck för östrogen- och progesteronreceptorer jämfört med endometrioid cancer samt p53-uttryck som oftast är ”wild-type”. Klarcelliga cancrar är vanligen aneuploida.

### 8.3.5 Övriga tumörtyper

#### 8.3.5.1 Blandade (mixed) adenocarcinom

En blandad endometriecancer är sammansatt av minst 2 olika histologiska typer varav minst en är av typ II-morfologi. Den minst förekommande typen måste utgöra minst 5 % av tumörcellerna. Även små mängder serös (< 5 %) verkar försämra prognosen, varför detta ska anges (t.ex. fokalt seröst inslag). Dessa ska skiljas från endometrioid cancer med varierande växtsätt (81).

#### 8.3.5.2 Carcinosarkom (malign mesodermal Müllersk blandtumör)

Carcinosarkom betraktas som en epitelial tumör med sarkomatös differentiering. Handläggning och behandling ska ske som vid högrisk-endometriecancer. Både den epiteliala och den sarkomatösa komponenten är

höggradiga. Carcinosarkom sitter ofta i fundus och visar oftast ett polypöst växtsätt.

#### 8.3.5.3 Odifferentierat och dedifferentierat carcinom

Odifferentierat carcinom är sällsynt och kan ha koppling till Lynchs syndrom.

Dedifferentierat carcinom har en odifferentierad komponent och en samtidig låggradig komponent (FIGO-grad 1 eller 2) av endometrioitt carcinom.

#### 8.3.5.4 Neuroendokrina tumörer

Neuroendokrina tumörer är en grupp som morfologiskt visar neuroendokrin fenotyp. Dessa är mindre vanliga än i cervix, och representerar < 1 % av endometrieancrarna.

## 8.4 Immunhistokemi

Vanligen är det morfologiska underlaget tillräckligt för att ställa histologisk diagnos av endometrieancer. När det finns differentialdiagnostiska svårigheter kan immunhistokemiska färgningar vara till hjälp (84, 85). Se även tabell 2.

Vid immunhistokemiska färgningar är endometrioida tumörer av FIGO-grad 1–2 vanligen negativa för p16 och p53 medan de oftast är dubbel-positiva för både östrogenreceptorer (ER) och progesteronreceptorer (PgR) samt positiva för vimentin, åtminstone fokalt. Vid endometrioid FIGO-grad 2–3 förekommer p53-positivitet men då oftast fläckvis. Endometrioida FIGO-grad 3-tumörer kan visa positivitet för p16 men infärgningen är vanligen svag och fläckvis (84, 85). Se även tabell 2. ER- och PgR-färgningar uppvisar oftast svagare uttryck jämfört med högre differentierade tumörer.

Fläckvis, fokal eller svag (wild type) p53-infärgning är ej kopplad till mutation och ska betraktas som ospecifik (ej muterad). P53-färgningar kan variera mellan olika laboratorier.

Det kan vara svårt att skilja mellan endometrioida FIGO-grad 1-tumörer och serös cancer. Vid uttalade cellatypier ska serös cancer övervägas även vid glandulärt växtsätt (84, 85). Vid immunhistokemiska färgningar är serösa tumörer vanligen (90 %) p53-positiva, och då i mer än 75 % av cellerna. De övriga cirka 10 % är oftast helt negativa p.g.a. ett muterat p-53-protein som immunhistokemin inte har affinitet till. Proliferationsmarkörerna (Ki67/MIB1) brukar vara utbrett positiva i mer än 75 % av tumörcellerna. För p16 krävs generell och stark infärgning för att klassificeras som p16-positiva. Fläckvis färgning är ospecifik.

Serösa och klarcelliga tumörer är ofta negativa, eller endast fokalt/partiellt positiva för östrogenreceptor (ER) och progesteronreceptor (PgR), men kan vara heterogent infärgade med svag–stark infärgning i vissa fall, ffa i körtelbildande serös cancer.

Serösa tumörer är negativa för vimentin.

Immunfärgningar kan variera mellan olika laboratorier och dålig fixering kan påverka resultatet och ge sämre infärgning.

	<b>P53</b>	<b>P16</b>	<b>ER</b>	<b>PgR</b>	<b>VIM</b>	<b>Ki67</b>	<b>CEA</b>	<b>HPV</b>	<b>Non-dip-loidi</b>
Endometrioid, G1–2	Wild type	Neg/Ospec	Pos	Pos	(Pos)	< 50 %	Neg	Neg	Sällan
Endometrioid, G3	Wild type	Neg/Ospec	Neg/pos	Neg/pos	-	-	-	Neg	Ibland
Serös	Abb	Pos	Neg	Neg	(Neg)	> 50 %	Neg	Neg	Ofta
Klarcellig	Wild type	Neg/Ospec	Neg	Neg	(Pos)	Ofta låg	(Neg)	Neg	Ofta
Cervixcancer, ordinär typ	Wild type	Pos	Neg	Neg	Neg	-	Ofta pos	Pos	-

Tabell 2. Immunhistokemiska färgningar och utfall för olika histologiska undergrupper av endometriecancer och cervixcancer

## 8.5 Eftergranskning av PAD

Det är efterstävansvärt att samtliga terapigrundande preparat bedöms av en referenspatolog då det inte är sällsynt att en sådan bedömning avviker från den ursprungliga och att denna bedömning då medför annan behandling. Den ideala situationen är därför att alla preparat inklusive preoperativa biopsier och hysterektomipreparatet bedöms av en referenspatolog. Antalet patologer i Sverige som är specialiserade på gynekologiska maligniteter är dock begränsad. Vårdprogramgruppen bedömer därför att ett krav på alla vävnadsprover granskas av en referenspatolog inte är realistiskt. Andelen PAD som har eftergranskats bör dock vara så hög som möjligt i relation till lokala och regionala resurser. Vid otydliga eller andra tveksamheter, i ett PAD-utlåtande, exempelvis avvikelse mellan diagnostiskt PAD och postoperativ bedömning bör därför en bedömning av en referenspatolog göras. Det är också viktigt att remissen innehåller anamnestiska uppgifter och övrig information enligt avsnitt 7.2.2 Remissinnehåll.



## 9. STADIEINDELNING ENLIGT FIGO

### Sammanfattning

Stadium är den viktigaste prognostiska faktorn för överlevnad (⊕⊕⊕⊕)

Kirurgiskt stadium ska i första hand tillämpas.

Klinisk stadiindelning ska endast användas då patienten inte opererats.

Tumörsjukdomens utbredning, d.v.s. stadium, är den viktigaste prognostiska faktorn och starkt styrande för de behandlingsrekommendationer som ges.

I likhet med de flesta andra länder använder Sverige International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) -systemet för stadiindelning. Sedan 1988 rekommenderar FIGO kirurgisk stadiindelning av endometriecancer vilket inkluderar lymfkörtelutrymning. Detta baseras på kunskapen att det även i stadium I föreligger upp till 25 % risk för tumörutbredning utanför livmoderkroppen. Kirurgisk stadiindelning ger därför en mer precis information om tumörutbredningen, vilket möjliggör mer specifik behandling. Klinisk stadiindelning ska därför endast användas då patienten inte opererats (se bilaga 2, Klinisk stadiindelning)

FIGO har 2009 reviderat stadiindelningen för endometriecancer och skiljer nu mellan endometriecancer och uterusarkom (86), och det är dessa stadiindelningskriterier som ska användas.

### FIGO kirurgisk stadiindelning för endometriecancer (2009)

<b>Stadium I</b>	<b>Tumören är begränsad till corpus uteri</b>
IA	Ingen myometrieinvasion eller < 50 % av myometriet
IB	Invasion ≥ 50 % av myometriet
<b>Stadium II</b>	<b>Tumören invaderar stromat i cervix, det finns ingen spridning utanför uterus<sup>4</sup></b>
<b>Stadium III</b>	<b>Lokal och/eller regional utbredning av tumören<sup>5</sup></b>
IIIA	Tumören invaderar serosan på corpus uteri och/eller adnexa
IIIB	Utbredning till vagina och/eller parametrier
IIIC	Metastaser till pelvina och/eller paraaortala lymfkörtlar
IIIC1	Positiva pelvina körtlar
IIIC2	Positiva paraaortala lymfkörtlar med eller utan positiva pelvina lymfkörtlar

<sup>4</sup> Endocervikal utbredning som enbart involverar slemhinna och körtlar ska hänföras till stadium I och inte längre stadium II, som i 1988 års stadiindelning.

<sup>5</sup> Positiv cytologi ska rapporteras separat och föranleder ingen ändring av stadium.

<b>Stadium IV*</b>	<b>Tumören invaderar blå- och/eller tarmmukosa, och/eller distansmetastaser</b>
IVA	Tumörinvasion av blå- och/eller tarmmukosa
IVB	Distansmetastaser, inkluderande intraabdominala metastaser och/eller inguinala lymfkörtelmetastaser

För klinisk stadiindelning (FIGO 1971), se bilaga 2.

ARBETSMATERIAL

## 10. PROGNOTISKA OCH BEHANDLINGSPREDIKTIVA FAKTORER

En prognostisk faktor förutsäger sjukdomens naturalförlopp medan en behandlingsprediktiv faktor förutsäger behandlingssäkerhet.

### 10.1 Prognostiska faktorer

#### Sammanfattning

Majoriteten av patienterna diagnosticeras i stadium I vilket återspeglar den generellt goda prognosen. (⊕⊕⊕⊕)

Differentieringsgrad (för endometrioida och mucinösa carcinom), histologisk typ, myometri invasion och ålder är andra faktorer med visat oberoende prognostiskt värde. (⊕⊕⊕⊕).

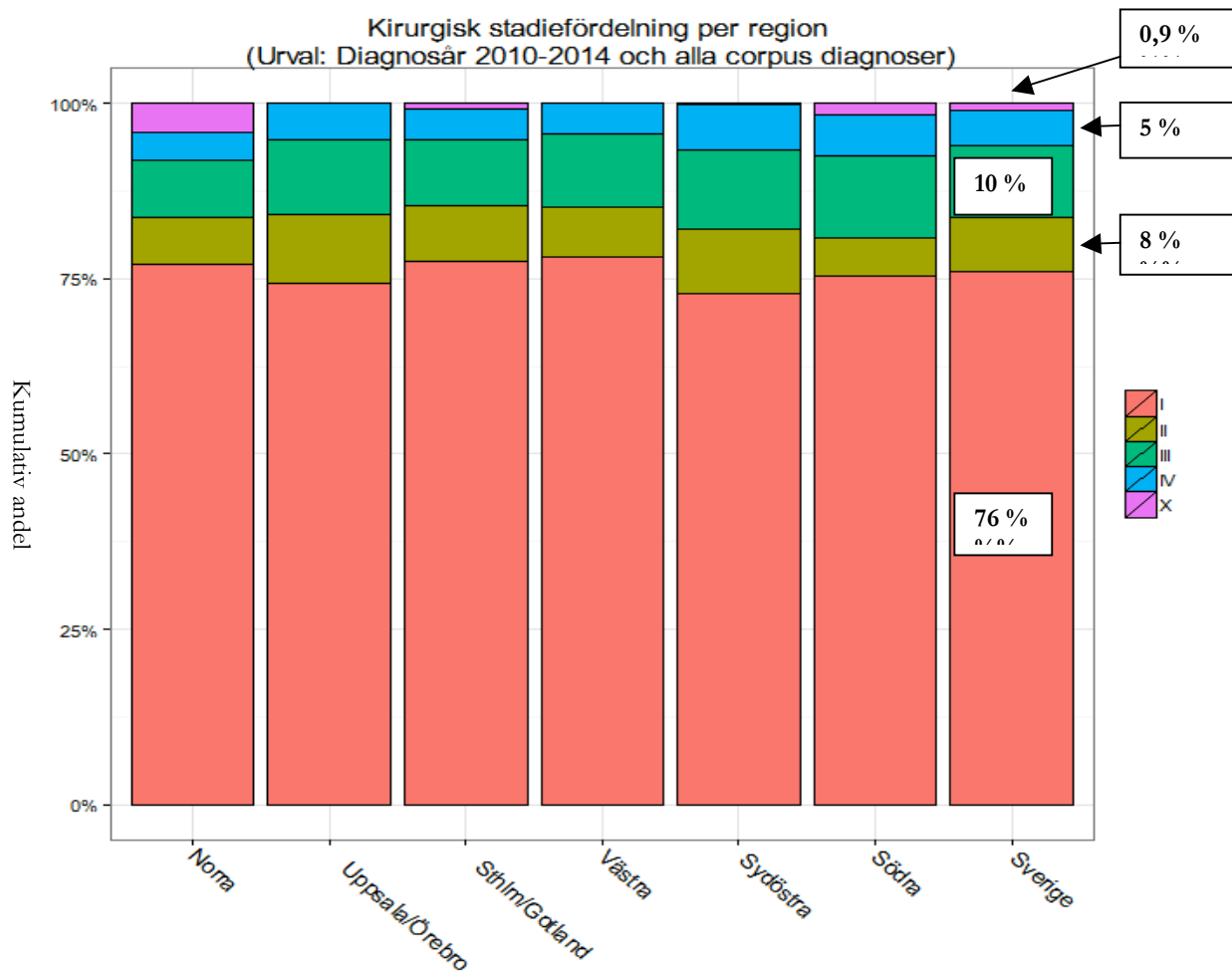
DNA-ploidistatus och tumörstorlek har en prognostisk betydelse. (⊕⊕⊕)

Kärlinvasion medför sämre prognos. (⊕⊕⊕)

Utmärkande för endometrie cancer är den goda prognosen vilket återspeglar att sjukdomen i regel upptäcks i ett tidigt stadium. Många får inga återfall efter primärbehandling med kirurgi. Risken för återfall är störst inom de första 3 åren och få får återfall efter 5 år. Det är därför rimligt att tala om prognos på 5 års sikt. Eftersom majoriteten av de ca 1 300 kvinnor som årligen får diagnosen endometrie cancer i Sverige botas med primäroperation, är det önskvärt att identifiera dessa så att så många som möjligt slipper onödig postoperativ behandling. En större förståelse för tumörsjukdomens biologi är önskvärt för att individualisera behandlingen och därmed i görligaste mån undvika såväl under- som överbehandling.

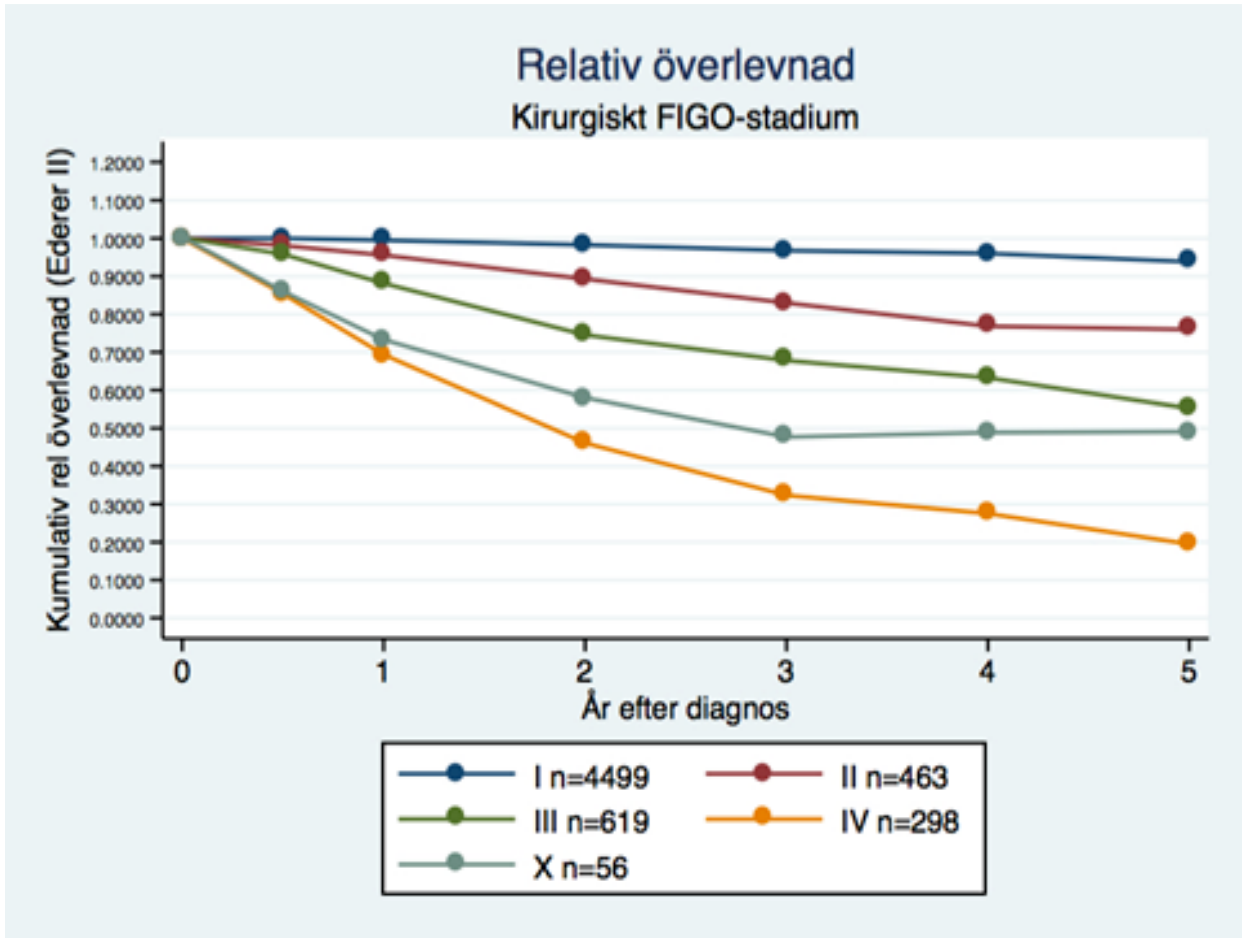
#### 10.1.1 Stadium

Cancers utbredning vid diagnostillfället är den starkaste prognostiska faktorn (figur 6). Stadiindelningen görs enligt FIGO:s system, reviderat i oktober 2009 (se ovan). Majoriteten av patienterna är i stadium I och stadi fördelningen skiljer sig inte signifikant mellan landets sjukvårdsregioner (figur 5).



Figur 5. Totalt 6 059 registrerade patienter fr.o.m. år 2010. Källa: Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer. Mars år 2015.

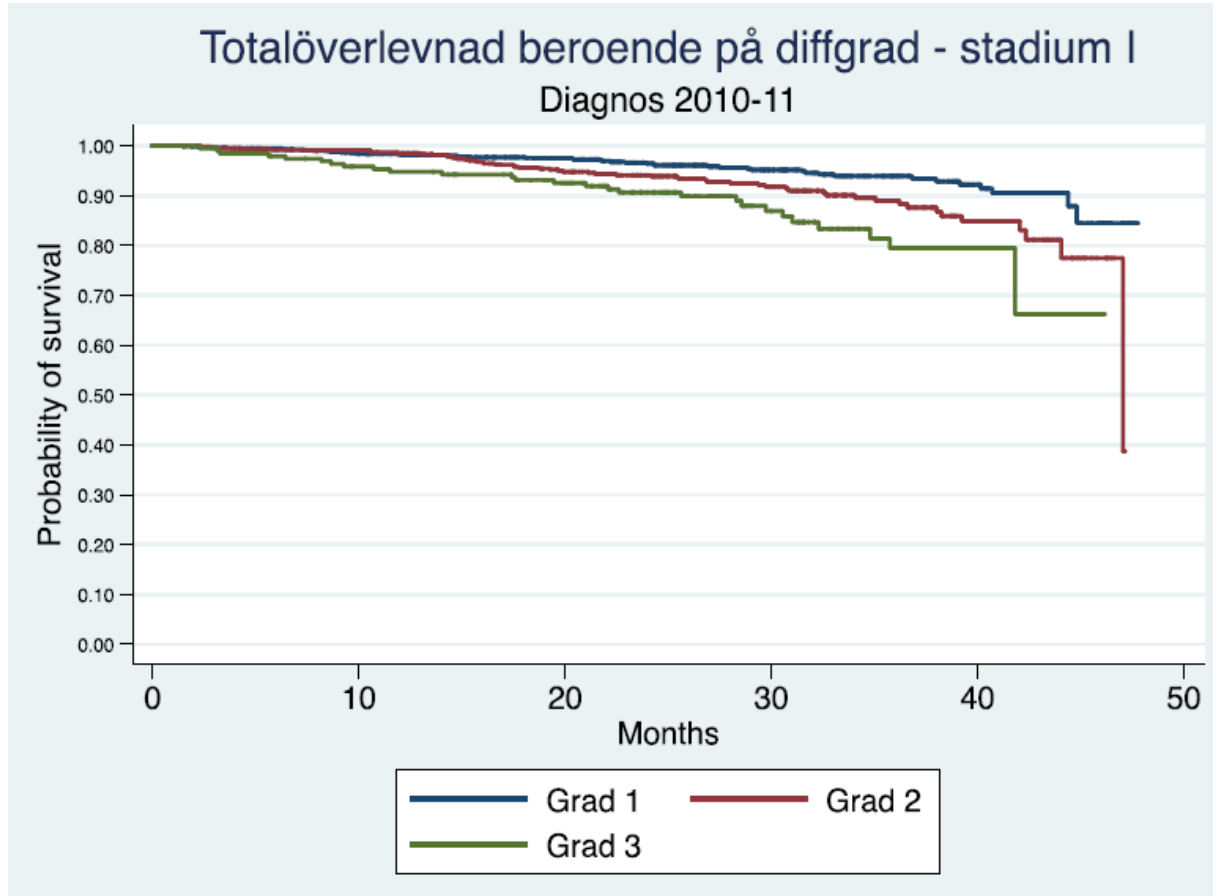
ARBET



Figur 6. Endometriecancer. Relativ överlevnad per stadium. Källa: Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer. Jan 2015. (Thomas Högberg)

### 10.1.2 Differentieringsgrad

Tumörens differentieringsgrad har också en stor prognostisk betydelse vid endometrioid och mucinös cancer (87) (figur 7). Det finns olika graderingssystem med relativt små skillnader i sättet att gradera. Det är dock FIGO:s system som ska användas.



Figur 7. Källa: Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer (Thomas Högberg).

### 10.1.3 DNA-ploid

Cancercellernas DNA-innehåll, oftast mätt med flödescytometri, är också en viktig prognostisk faktor där ett DNA-innehåll som avviker från den normala cellen (non-diploidi) är förknippad med sämre prognos (88-92). Analysen kan göras på både (de)paraffiniserat och färskt material. En undersökning gjord på färskt material ger oftast bättre kvalitet och möjlighet att även detektera kärnor med mindre än normalt DNA-innehåll (hypodiploida tumörcellslinjer). S.k. "imagecytometri" görs på mikroskopiska preparat och ger möjlighet att selektera och mäta på enskilda cellkärnor i maligna celler. Detta är en mer resurskrävande metod.

DNA-ploid är i Sverige en etablerad prognostisk faktor för endometrie-cancer. De flesta svenska kliniker använder DNA-ploid för att styra behandlingen. Internationellt tillmäts dock inte DNA-ploid samma prognostiska betydelse. En preliminär multivariat analys utförd på data från det nationella kvalitetsregistret i november 2014 visar att ploidi är en stark,

oberoende prognostisk faktor. Tills vidare har därför vårdprogramgruppen beslutat att ploidi-analys fortsatt bör göras preoperativt.

#### 10.1.4 Histologisk typ

Den vanligaste formen av adenocarcinom i uterus är den endometrioida typen. Övriga typer utgörs bl.a. av serösa och klarcelliga tumörer samt carcinosarkom, vilka alla är förknippade med en försämrad prognos (93, 94). De mucinösa typerna är ovanliga och har samma prognos som de endometrioida typerna och räknas därför som endometrioida i denna indelning.

#### 10.1.5 Myometrieinvasion

Djupväxt i myometriet ( $\geq 50\%$ ) är en faktor som starkt kunnat kopplas till metastaseringsförmåga med åtföljande hög risk för extrauterin cancerspridning och död (87, 95-97).

Det finns ett starkt samband mellan differentieringsgrad, myometrieinvasion och förekomst av pelvina lymfkörtelmetastaser vid endometrioida adenocarcinom (tabell 4).

Myometrieinvasion	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Ingen	1	7	16
< 50 %	2	6	10
> 50 %	11	21	37

Tabell 3. Andel patienter med positiva bäckenkörtlar (%) i förhållande till differentieringsgrad och myometrieinfiltration. Källa: Annual report

#### 10.1.6 Ålder

Ålder har i flera studier visat sig ha en oberoende prognostisk betydelse. Stigande ålder är förknippad med sämre prognos (98).

#### 10.1.7 Lymfovaskulär invasion (LVSI)

Lymf- eller blodkärlsinvasion är enligt ett flertal studier en stark, oberoende prognostisk faktor för lymfkörtelmetastasering och fjärrmetastaser (99-106). Trots detta har metoden inte använts i klinisk rutin i Sverige ffa beroende på svårigheten att definiera begreppet. I kvalitetsregistret för gynekologisk cancer finns denna variabel med för att ge möjlighet att utvärdera värdet av denna i klinisk rutin. Specialfärgningar, extra snittning etc. behöver dock inte utföras utan det är närvaro eller frånvaro av uppenbar kärlinvasion påvisad vid rutinundersökning som ska anges.

#### 10.1.8 Tumörstorlek

Denna faktor korrelerar med risken för körtelmetastaser. Schink rapporterade lymfkörtelmetastaser hos 4 % av patienter med största tumördiameter < 2 cm (alla var grad 3), jämfört med 15 % hos patienter med tumörstorlek > 2 cm, och 35 % för patienter med växt i hela kaviteten (107).

### 10.1.9 Övriga prognostiska faktorer

En lång rad ytterligare faktorer med betydelse för prognos- och metastasrisk finns, men oberoende prognostisk innebörd har inte kunnat visas i multivariat analys av prospektivt insamlat material. Bland dessa faktorer kan nämnas P53-mutation och S-fas.

## 10.2 Behandlingsprediktiva faktorer

### Sammanfattning

Tumörens hormonreceptorstatus, differentieringsgrad och tiden mellan diagnos och tumörprogress är faktorer som har betydelse för behandlingssvar och val av behandling. (⊕⊕⊕)

### 10.2.1 Receptorförekomst

Endometrie-cancer uttrycker ofta både östrogenreceptorer (ER) och progesteronreceptorer (PgR): Höga PgR-uttryck korrelerar med lägre stadium och histopatologisk grad (grad 1 uttrycker oftare positivitet än grad 3). I vissa studier är uttryck av ER eller PgR en oberoende prognostisk faktor (108).

Progesteronreceptorn som prediktiv faktor vid hormonell tumörbehandling stöds i litteraturen, men respons-siffrorna vid hormonbehandling varierar (20–80 %)(109).

För kvinnor med spridd sjukdom kan receptorbestämning ändå vara en hjälp i valet mellan systembehandling med cytostatika- respektive hormonbehandling. Svar på receptorfärgning anges i 10-tal procent.

### 10.2.2 Differentieringsgrad

Väldifferentierade tumörer svarar bättre vid återfallsbehandling.

### 10.2.3 Duration mellan diagnos och återfall

Lång tid mellan diagnos och tumörprogress/tumöråterfall ger statistiskt sett en större chans till bra behandlingssvar.



## 11. ENDOMETRIEHYPERPLASI

### Sammanfattning

Patienter med endometriehyperplasi med atypi/EIN bör i första hand genomgå hysterektomi. (⊕⊕⊕)

Ett alternativ för patienter som av olika skäl inte opereras är gestagenbehandling. (⊕⊕⊕)

Under decennier har man använt olika klassifikationer av endometriehyperplasi som lett till oenighet och förvirring. 1994 införde WHO en klassifikation (WHO94) som delade in endometriehyperplasi i fyra kategorier: enkel och komplex hyperplasi med eller utan atypi. Förekomst av atypi är helt avgörande för risken att utveckla endometriecancer. Obehandlad atypisk hyperplasi omvandlas så småningom till endometriecancer av endometrioid typ. Diagnosen atypisk hyperplasi grundar sig på cytologiska kriterier. I komplex atypisk hyperplasi finns förutom kärnatypi även en uttalad strukturell komplexitet, och differentialdiagnosen är högt differentierad endometriecancer. Bedömningen av vad som är cytologisk atypi är svår eftersom kärnförändringar i endometriet är vanliga vid t.ex. hormonella störningar och metaplastiska förändringar. En endometrioid endometriecancer kan t.ex. ha en ganska monomorf cellbild, medan en atypisk hyperplasi kan uppvisa större grad av cytologisk atypi. WHO94-klassifikationen är därför inte speciellt reproducerbar (interobserver reproducibility > 50 %)(110-112).

En ny EIN-klassifikation presenterades av the International Endometrial Collaborative Group och är baserad på morfologiska, genetiska, molekyllära och cellbiologiska studier. Klassifikationen omfattar 3 kategorier: benign hyperplasi, endometrial intraepithelial neoplasia och cancer (81). EIN-klassifikationen är jämställd med atypisk hyperplasi enl. WHO 2014, där man kan ta hjälp av de olika kriterierna för att identifiera en neoplasia som bedöms som starkt associerad med endometrioid cancer.

### 11.1 Malign potential

Hyperplasi innebär att endometriet är överaktivt och uppvisar större och fler prolifererande körtlar. Beroende på körtlarnas arkitektur klassificeras hyperplasin som enkel eller komplex. Risken för cancerutveckling vid enkel hyperplasi är mycket låg (1 %). Även vid komplex hyperplasi är risken låg (3 %). Atypisk hyperplasi grundar sig på cytologiska kriterier, och risken för utveckling till cancer är 8 % vid enkel atypisk hyperplasi och 29 % vid komplex atypisk hyperplasi (113). Dessutom visas i många studier att diagnosen komplex atypisk hyperplasi ändras efter hysterektomi till endometriecancer i 30–50 % av fallen (112).

## 11.2 Symtom och diagnostik

Symtomatologin och den diagnostiska utredningen vid endometriehyperplasi är principiellt densamma som vid endometriecancer.

## 11.3 Behandling

Övergången från hyperplasi utan atypi till hyperplasi med atypi och cancer kan betraktas som ett kontinuum över tid, där det kan vara svårt att i enskilda fall ge en prognos för denna utveckling. Ofta är hyperplasin hos en pre- eller perimenopausal kvinna associerad med blödningsproblem som i sig kan motivera en operativ åtgärd. Utvecklingen av hyperplasin är ibland associerad med hormonell substitution. Därför kan utsättning av östrogen få en hyperplasi att gå tillbaka. Vid val av åtgärd bör man beakta patientens ålder, fysiska status och operabilitet. Det tar en viss tid för en atypisk hyperplasi att utvecklas till endometriecancer och därför kan en äldre, sjuk kvinna behandlas med gestagener för att reducera blödningsproblemen. Patienten bör följas upp och uppmanas att söka vid blödning.

### 11.3.1 Hyperplasi utan atypi

Hos pre- eller perimenopausala kvinnor rekommenderas vid enkel hyperplasi i första hand medicinsk behandling, t.ex. cyklisk behandling med gestagen (12–14 dagar per månad), eventuellt med en östrogen-gestagenkombination vid klimakteriella besvär. Vid terapisivikt (blödningsrubbnings) eller vid påvisad övergång i komplex hyperplasi (3 % risk för utveckling av cancer) kan man överväga hysterektomi eller endometriresektion.

### 11.3.2 Hyperplasi med atypi

Hysterektomi är det terapeutiska förstahandsvalet vid detta tillstånd. Detta på grund av den uppenbara risken för cancerutveckling på sikt samt det faktum att i 30 % av fallen finns det redan vid diagnostillfället en samexisterande högt differentierad cancer.

Hos äldre kvinnor måste ålder, allmäntillstånd och operabilitet beaktas innan beslutet om hysterektomi kan fattas. Konservativ behandling med kontinuerlig gestagen kan många gånger förordas. Endometriebiopsi bör utföras för att utvärdera terapieffekten. Behandlingen kan pågå livslångt och blödningsfrihet är ett uttryck för att hyperplasin gått i regress. Vid blödningsrubbnings eller konstaterad kvarvarande atypi kan gestagendoserna modifieras, men frågan om hysterektomi bör övervägas.

Hos yngre kvinnor med fertilitetsönskan kan man överväga en konservativ strategi med gestagenbehandling under övervakning med hydrosonografi och/eller hysteroskopiskt riktade resektionsbiopsier från endometriet (114-116).

## 12. PROGNOTISK RISKGRUPPSINDELNING VID STADIUM I-II

Internationellt finns det ett flertal olika system för att dela in patienter preoperativt i olika prognostiska grupper. Dessa system inkluderar flera av ovanstående prognostiska faktorer. Någon internationellt enhetlig och accepterad indelning finns inte. Den riskgruppsindelning som vårdprogramgruppen har definierat enligt nedan bygger på en omfattande litteraturgenomgång samt på data från vårt nationella kvalitetsregister. Även om alternativa system finns bör vi i Sverige tillämpa nedanstående för att bl.a. möjliggöra fortsatt systematisk kunskapsinhämtning via registerdata. Enligt data från det Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer genomgår cirka 80 % av kvinnorna med endometriecancer i Sverige genomgår kirurgi som första del av behandlingen.

Om den preoperativa utredningen inte gett hållpunkter för extrauterin cancerspridning, indelas patienterna i två preoperativa riskgrupper enligt nedanstående. Denna indelning är baserad på prognostiska riskfaktorer: histologisk typ, FIGO-grad och DNA-ploidi som således måste vara kända innan kirurgi. Högriskgruppen enligt denna indelning beräknas stå för cirka 30 % av patienterna i stadium I. Enligt data från det Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer har den preoperativa högriskgruppen en 40-månadersöverlevnad på drygt 60 %, medan 90 % av patienterna i lågriskgruppen lever efter 40 månader.

- Högriskgrupp:** Icke endometrioid typ<sup>6</sup>  
eller  
Figo-grad 3  
eller  
Non-diploidi  
eller  
Djup myometri invasion/cervikal stromainvasion enl.  
USG eller MRT
- Lågriskgrupp:** Ingen av ovanstående prognostiska faktorer föreligger

Myometri invasion är en viktig prognostisk faktor. Denna kan dock slutgiltigt fastställas först genom mikroskopisk undersökning av livmodern postoperativt. Samma sak gäller för cervikal stromainvasion.

---

<sup>6</sup> De mucinösa typerna är ovanliga och har samma prognos som de endometrioida typerna och räknas därför som endometrioida i denna indelning.

## 13. MULTIDISCIPLINÄR KONFERENS (MDK)

I detta vårdprogram definieras MDK som en diskussion om patientens omhändertagande med deltagande av patolog, gynekologisk tumörkirurg, gynekologisk onkolog samt bilddiagnostiker. Denna diskussion behöver inte nödvändigtvis ha ägt rum vid ett och samma tillfälle, men samtliga ovanstående specialister ska ha fört denna diskussion i närtid (inom en vecka) och på ett strukturerat och förberett sätt enligt nedan. Tiden för en MDK ska vara schemalagd och regelbundet återkommande.

Observationella studier talar för att samarbete över specialitetsgränserna och gemensam bedömning ger ett bättre grundat behandlingsbeslut, förutsättningar för effektivare vårdkedjor med minskande ledtider och ökar deltagandet i kliniska studier (117). Denna typ av konferenser är även viktiga ur utbildningssynpunkt.

Resultaten från flera retrospektiva studier och en prospektiv studie visar att den kliniska handläggningen av patienter med gynekologisk cancer ändras efter MDK i 20–30 % av fallen (118, 119). I majoriteten av fallen beror detta på en ändrad histologisk bedömning. I en studie rapporteras att den radiologiska bedömningen ändrades i 10 % av fallen (119). Effekterna på överlevnad har inte studerats vid gynekologisk cancer, men en positiv effekt har rapporterats vid bland annat kolorektal cancer (117).

I en systematisk översikt studerades faktorer som kan inverka på kvaliteten av MDK för kliniskt beslutsfattande (120). Tidsbrist, för många fall, för få deltagare samt bristande ledarskap och teamwork bidrar till otillräckligt informationsunderlag och försämring av beslutsfattandet. I en interventionsstudie omfattande 1 421 patienter var otillräcklig bild- och funktionsmedicinsk information och bristande histologisk information de vanligaste orsakerna till fördröjt beslutsfattande (121). Schemalagd förberedelsestid för alla deltagande specialiteter, träning i teamwork och ledarskap samt deltagande av kontaktsjuksköterskor rekommenderas.

Formatet vid en MDK bör bestå av en presentation av patientens sjukdomshistoria, tidigare sjukdomar, allmäntillstånd, status och relevanta laborativa värden. Bild- och funktionsmedicinska bilder demonstreras av en radiolog med kompetens inom gynekologisk bilddiagnostik. Histologiska och cytologiska preparat bör demonstreras av en patolog eller cytolog med kompetens inom gynekologisk patologi eller cytologi. Därutöver ska specialister med kompetens inom gynekologisk onkologi och gynekologisk tumörkirurgi medverka för att säkerställa kompetens inom kirurgi, medikamentell cancerbehandling och strålbehandling. Kontaktsjuksköterskan bör om möjligt närvara vid konferensen. Handläggnings- och behandlingsrekommendationer ska dokumenteras i patientens medicinska journal och patienten informeras.

Vårdprogramgruppen rekommenderar att följande patienter bör diskuteras på MDK före behandlingsbeslut:

- patienter med misstänkt avancerad endometriecancer (> stadium I)
- patienter med grav interkurrent sjukdom eller annat tillstånd som gör att den primära kirurgiska behandlingen befaras bli komplicerad eller inte är självklar
- patienter med sitt första recidiv
- patienter vars sjukdom medför differentialdiagnostiska svårigheter
- patienter som opererats som en första del i den primära behandlingen men där det finns tveksamhet om eventuell efterföljande behandling enligt rekommendationerna i detta vårdprogram.

ARBETSMATERIAL

## 14. PRIMÄR BEHANDLING

### Sammanfattning

Kirurgi bör vara den första terapeutiska åtgärden för majoriteten av patienter med endometrieccancer. (⊕⊕⊕⊕)

Kirurgins omfattning bestäms av den preoperativa riskgrupperingen men med stor hänsyn tagen till ålder och komorbiditet.

Postoperativ adjuvant strålbehandling minskar risken för lokalt recidiv men påverkar inte 5-årsöverlevnaden för patienter med låg- och medelhögriskcancer. (⊕⊕⊕⊕)

Postoperativ adjuvant strålbehandling för patienter med prognostiskt ogynnsamma faktorer kan förlänga överlevnaden. (⊕⊕)

Palliativ strålbehandling har ofta god effekt. (⊕⊕⊕)

Det finns ingen evidens för nytta av neoadjuvant cytostatikabehandling.

Vid stadium III finns viss evidens för nytta av cytostatikabehandling i kombination med strålbehandling (sekventiell behandling). (⊕⊕)

Vid avancerad sjukdom och recidiv är behandlingen oftast individuell och patienten bör diskuteras vid MDK.

Den cytostatikabehandling som rekommenderas är i första hand kombinationen av karboplatin och paklitaxel. (⊕⊕)

### 14.1 Val av behandling

Kirurgi är grundpelaren vid behandling av endometrieccancer då den i flertalet fall som enda åtgärd är botande. Kirurgi bör om möjligt även ligga till grund för stadiindelning och planläggning av postoperativ icke kirurgisk behandling eller fortsatt omhändertagande. I flertalet fall med disseminerad cancer är hysterektomi även viktig ur palliativ synvinkel för att minska blödningar och besvärande lokalsymtom.

Ett del patienter är olämpliga för kirurgi, till följd av allmäntillstånd eller interkurrent sjukdom. Kurativt syftande intrakavitär brachyterapi eller palliativ extern strålbehandling kan då vara ett alternativ.

### 14.2 Kirurgi

Alla operationer på indikationen livmodercancer börjar med en undersökning av hela bukhålan inklusive oment, diafragma, lever, tarmpaket och peritoneum. Buksköljvätska tas till cytologi.

Vid preoperativt stadium I och om den inledande bukexplorationen inte inger misstanke om extrauterin sjukdom bör minst total hysterektomi med bilateral SOE utföras med en tydlig bit av lig. infundibulopelvicum med i preparatet liksom en mindre vaginalmanschett. En retroperitoneal teknik är en förutsättning för den noggranna bedömningen av lymfkörtelstationer på bäckenväggar som bör göras även vid lågrisk-endometrieccancer.

Om den preoperativa utredningen visat att patienten har en cancer av högristyp eller med cervikalt stromaengagemang eller klar misstanke om djup myometral cancerinvasion eller cervikalt stromaengagemang uppkommer peroperativt bör pelvin och paraaortal lymfkörtelutrymning utföras enligt nedan. Hysterektomin bör utföras på ett sådant sätt att fria marginaler åstadkoms och radikalitet uppnås.

Vid peroperativt verifierade eller uppenbart misstänkta lymfkörtelmetastaser bör dessa avlägsnas och om makroskopisk tumörfrihet i övrigt bedöms möjlig att åstadkomma, bör denna lymfkörtelextirpation göras i form av en systematisk körtelutrymning i bäckenet och paraaortalt enligt nedan. Metallclips kan sättas på det mest kraniala "tagstället". Eventuellt icke avlägsnade metastasmisstänkta lymfkörtlar bör också clipsmarkeras liksom "tagställen" för misstänkta lymfkörtlar.

Vid förekomst av en eller flera preoperativa riskfaktorer enligt definitionen för "högrisktumörer" (avsnitt 12 Prognostisk riskgruppsindelning vid stadium I-II) bör körtelutrymning i bäckenet och paraaortalt till nivå med vänster njurven utföras. En full körtelutrymning förutsätter att det paraaortala rummet exploreras retroperitonealt bilateralt och det rekommenderas att den fulla kärlanatomien och uretärerna visualiseras innan körtelutrymningen påbörjas, då det inte är ovanligt med kärlanomalier i detta område liksom att en sådan friläggning underlättar kontroll av eventuell blödning.

En infracoliskt omentresektion bör utföras vid icke endometrioid histologi och i alla fall där tumören visar genomväxt till uteruserosan. Vid spridd tumör i bukhålan bör målsättningen vara makroskopisk tumörfrihet.

Vid åldriga eller kraftigt komorbida patienter och patienter som inte förväntas tåla adjuvant onkologisk behandling eller har kort förväntad återstående livslängd bör ett beslut att avstå från körtelutrymning paraaortalt och/eller pelvint diskuteras på MDK. I de fall patienten, efter sådant övervägande, enbart har genomgått pelvin körtelutrymning med negativa körtlar betraktas hon som adekvat lymfkörtelutrymd och bör inte få postoperativ strålbehandling.

Operation vid livmodercancer bör i första hand utföras med laparoskopisk teknik då det är visat att detta inte försämrar överlevnaden och att det medför färre komplikationer och kortare konvalescens (122-127). Indikationen för laparoskopisk teknik är speciellt stor vid obesitas (128-131). Innan en laparoskopisk operation bör man förvissa sig om att uterus storlek relativt vagina inte förhindrar ett skonsamt uttagande av uterus vaginalt.

Patienter med misstanke om extrauterin växt eller disseminerad intraabdominell sjukdom bör opereras med öppen teknik för att bättre

möjliggöra makroskopisk tumörfrihet. Av samma skäl bör patienter där oväntad disseminerad sjukdom noteras vid laparoskopi konverteras till öppen kirurgi.

Om en patient primäropererats enligt lågriskkriterier men postoperativt finns uppfylla högriskkriterier, bör patienten diskuteras på MDK och i första hand genomgå restagingkirurgi.

## 14.3 Strålbehandling

Se även avsnitt 1.3 Postoperativ behandling.

### 14.3.1 Primär extern strålbehandling (ERT)

Primär ERT kan ges, som enda behandling, i palliativt syfte till patienter som av någon anledning inte opererats och där annan behandling inte bedöms lämplig.

### 14.3.2 Primär intrauterin brachyterapi (BT)

Denna behandlingsteknik är ett alternativ till kirurgi för patienter i kliniskt stadium I–II med hög operationsrisk till följd av interkurrent sjuklighet. Det är en kurativ behandling i 70–80 % av fallen vid tumörutbredning enbart i corpus uteri (132-134).

Det är eftersträvansvärt att dosplanera med hjälp av DT- eller MRT-bilder tagna med applikatorerna på plats och med CTV motsvarande hela uterusvolymen. Enligt rekommendationer från GEC ESTRO (135) kan HDR-brachyterapi ges med dosen 6 x 7 Gy vid 100 % isodoskurvan.

### 14.3.3 Adjuvant strålbehandling

Adjuvant postoperativ ERT har använts länge i syfte att minska risken för lokala körtelrecidiv i bäckenet och vaginala metastaser, och förbättra överlevnaden. Ett flertal randomiserade studier har samstämmigt visat att strålbehandlingen visserligen minskar risken för lokala recidiv men inte påverkar 5-årsöverlevnaden (98, 136-138).

I gruppen som har djupväxt och låg differentieringsgrad (stadium IB grad 3) har man dock viss evidens för att adjuvant strålbehandling kan förlänga 5-årsöverlevnaden (136, 139, 140).

Adjuvant postoperativ ERT medför en betydande risk för biverkningar och minskning av livskvaliteten (141). En studie har dessutom visat att pelvin ERT minskade långtidsöverlevnad och ökad risk för sekundära maligniteter i vissa situationer (142).

Adjuvant BT förebygger vaginala recidiv i lika hög utsträckning som adjuvant postoperativ pelvin ERT och med mindre toxicitet. Inte heller denna behandling påverkar dock överlevnaden (143).



Vid isolerade vaginala recidiv hos patienter utan övrig ogynnsamma prognostiska faktorer kan strålbehandling och/eller kirurgi åstadkomma lokal kontroll hos 77–100 % (144, 145). Adjuvant strålbehandling bör därför inte ges patienter med låg- eller mellanriskcancer (145).

#### 14.3.4 Planering av postoperativ ERT

Enligt gemensamma riktlinjer från RTOG, NCIC, ESTRO (146) vid adjuvant postoperativ strålbehandling av endometriecancer med IMRT-teknik bör följande ingå i CTV vid strålbehandling av ett ”bäckenfält”:

- Lymfkörtelstationerna vid iliaca communis, interna och externa. Inkluderande ev. misstänkta lgll, lymfocelen och ev. clips. Muskler, benstrukturer och tarm bör undvikas.
- Övre 3 cm av vagina samt paravaginal mjukdelsvävnad lateralt inkluderas. Nedre gräns alternativt 1 cm ovan nedre begränsningen av foramen obturatorium.
- Vid stadium II bör även presakrala lymfkörtlar inkluderas.

Targetområde	Targetdefinition
Övre gräns – iliaca communis körtlar	Övre gräns 7 mm kaudalt om L4/L5-disken till nivå med förgrening till iliaca externa och interna. I medellinjen min ska CTV vara minst 1,5 cm antero-posteriort (AP). Från 1,5–2 cm nedom aortabifurkationen delas target så att det följer kommuniskärlen om de presakrala lgll inte ska vara med – annars delas inte. CTV är kärlen med 7 mm marginal. Lateral gräns m. psoas. Posterior gräns kotkropp.
Iliaca externa körtlar	Från förgreningen från communis till nivå med kraniala delen av caput femoris (då externa blir femoralis). CTV är kärlen med 7 mm marginal.
Iliaca interna körtlar	Från förgreningen från communis, inkluderande dess grenar (obturatorius och hypogastricus) till vaginaltoppen. CTV är kärlen med 7 mm marginal. I nivå med vaginaltoppen syns kärlen sämre, bakre gräns m. piriformis. Lateral gräns bäckenvägg.
Övre vagina	Vaginaltoppen och vaginas proximala 3 cm. Nedre gräns 3 cm nedom vaginaltopp alt. 1 cm ovan nedre begränsningen av foramen obturatorium. Marginal inom CTV 0,5 cm.
Parametrier/paravaginal vävnad	Från vaginaltoppen till mediala kanten av m. obturatorius interna/ ramus ischii bilateralt. Bilda ”brygga” mellan ilica interna fälten. Marginal inom CTV 0,5 cm, dock CTV minst 1,5 cm i AP mått.
Presakrala lymfkörtlar (cervix och endometriecancer stadium II)	Anterior om S1 och S2 (nedre gränsen S2 alt. då m. piriformis syns väl). Rita 1 cm brett streck på CTV längs sacrum.

### 14.3.5 Adjuvant postoperativ vaginal BT

Adjuvant postoperativ vaginal brachyterapi har i studier visat sig förebygga vaginala recidiv lika bra som extern strålbehandling (143). Den används i nuläget i första hand vid konstaterad metastasering till vagina.

### 14.3.6 Strålbehandling vid recidiv eller avancerad sjukdom

#### 14.3.6.1 Vagina och bäcken

Isolerade vaginala recidiv kan, med kurativt syfte, behandlas med vaginal BT eller en kombination av vaginal BT och ERT. Strålbehandlingstekniken får anpassas efter patientens ålder, allmäntillstånd, recidivets lokalisering, storlek, djupväxt och närhet till riskorganen. Olika typer av applikatorer kan användas (cylinder, ringar, ovoider, moulds). Interstitiell behandling kan vara ett alternativ i vissa fall. I allmänhet ger strålbehandling en god primärläkning av isolerade vaginala recidiv (70–100 %) (143-145) och en 5-årsöverlevnad på 50–75 % (147-150).

Vid tumör i bäckenet, ibland även med vaginal utbredning, behandlas patienten ofta med ERT. Vaginal brachyterapi kan också bli aktuell i en kombinationsbehandling.

Ofta ger tumörväxt i vagina och bäcken symtom i form av blödningar, flytningar, infektioner och smärta som allvarligt nedsätter livskvaliteten även om denna växt är en del i en generaliserad cancersjukdom. På palliativ indikation kan man då överväga lokal vaginal strålbehandling med individuell planering eventuellt i kombination med en begränsad extern behandling mot en del av bäckenet och med en lägre, palliativ slutdos.

Palliativ extern strålbehandling kan ges över uterus/begränsad tumör i lilla bäckenet i blödningsstillande syfte, exempelvis i dosen 8 Gy x 1–2 eller 4 Gy x 5–7. Andra fraktioneringsmönster används också.

#### 14.3.6.2 Paraaortala lymfkörtlar

Paraaortala lymfkörtelmetastaser är i flertalet fall en del i en mera generaliserad metastasering av tumörsjukdomen. Om man enbart har tecken till paraaortal lokalisering kan extern strålbehandling vara ett alternativ som kan leda till kuration. Strålbehandling bör därför övervägas men planeras noga med anledning av den toxicitet som finns vid ERT i detta område. Risken för biverkningar ökar ytterligare efter tidigare kirurgi inom det område som ska behandlas. Man bör använda IMRT/rotationsbehandling för att skona omkringliggande riskorgan (njurar, medulla, tunntarm). Även om kuration inte alltid uppnås kan man få en god och ibland långvarig palliativ effekt av denna behandling. Det finns studier som visar att > 40 % av patienter med paraaortala metastaser överlever 5 år efter en pelvin och paraaortal strålbehandling (151-153).

#### 14.3.6.3 Andra lymfkörtelmetastaser

Lymfkörtelmetastasering till regionen vid truncus celiacus, mediastinum och fossa supraclavicularis kan också behandlas med ERT med relativt begränsade strålfält. I fossa supraclavicularis (ofta på vänster sida) kan man i allmänhet uppnå fullständig lokal tumörkontroll medan övriga lokalisationer är mera svårbehandlade och intentionen oftast palliativ.

#### 14.3.6.4 Andra lokalisationer

Vid enstaka, solitära lung- eller levermetastaser bör behandlingen diskuteras på MDK där möjligheten för kirurgi och radiofrekvensablation också bör övervägas. Strålbehandling kan ges lokalt med god effekt, eventuellt i form av stereotaktisk behandling. I de flesta fall är metastaserna multipla med utbredning i båda lungorna eller till mer än en leverlob och då är strålbehandling oftast inte aktuell.

Metastaser till skelett, CNS, hud och andra ovanliga lokalisationer förekommer i enstaka fall och behandlas då som metastaser från andra primärtumörer.

### 14.4 Cytostatikabehandling

Se även avsnitt 1.3 Postoperativ behandling.

#### 14.4.1 Neoadjuvant cytostatikabehandling

Inga randomiserade studier är publicerade. En liten icke randomiserad studie innefattande 30 patienter med avancerad sjukdom (stadium IV med transperitoneal spridning, huvudsakligen av serös typ) har visat att cytostatikabehandling (i huvudsak paklitaxel/karboplatin) hade så god effekt att 80 % av patienterna kunde genomgå tumörreducerande kirurgi (154).

#### 14.4.2 Adjuvant cytostatikabehandling

Cisplatin, karboplatin, doxorubicin och paklitaxel har alla uppvisat aktivitet i ett flertal fas II-studier. I fas III-prövningar har kombinationen cisplatin, doxorubicin och paklitaxel givit en hög responsrat men till priset av betydande toxicitet.

År 2011 publicerades Cochraneinstitutet en metaanalys avseende betydelsen av postoperativ adjuvant cytostatikabehandling generellt. Författarna konkluderar att cytostatikabehandling i denna situation kan minska risken för återfall. För kvinnor med prognostiskt gynnsamma faktorer rekommenderades dock inte adjuvant cytostatikabehandling på grund av biverkningar, kostnader samt en mycket liten nytta. För kvinnor med hög risk för återfall/sjukdomsprogress kan adjuvant cytostatikabehandling göra nytta. Data från denna metaanalys talar för att kombinationscytostatikabehandling i så fall bör användas även om någon specifik kombination inte rekommenderas (155).

En randomiserad studie som inkluderade patienter med stadium I–III med typ II-cancer som samtliga opererats, med pelvin lymfkörtelutrymning och som fått postoperativ ERT +/- vaginal BT, visade ett signifikant förlängt progressionsfritt intervall vid adjuvant behandling med cytostatika (156). När

dessa data poolades med en italiensk studie med liknande design kunde även en signifikant förlängd totalöverlevnad konstateras i gruppen som fått adjuvanta cytostatika (157).

Patienter med endometrie-cancer av högrisktyp i stadium I samt patienter med stadium II-sjukdom bör inkluderas i ENGOT-EN2-studien.

### **14.4.3 Cytostatikabehandling vid avancerad sjukdom (och recidiv)**

I en andra Cochranerapport (158), publicerad 2014, konkluderar man att postoperativ cytostatikabehandling tycks öka överlevnaden med ca 25 % jämfört med postoperativ strålbehandling vid stadium III och IV.

Kombinationen karboplatin och paklitaxel rekommenderas i första hand. Grunden för denna rekommendation baseras på GOG 209-studien (som inte ingick i någon av ovanstående Cochrananalyser). Denna ännu opublicerade studie visade att Karboplatin/paklitaxel gav samma progressionsfria och totala överlevnad som cisplatin/ doxorubicin/paklitaxel, men med mindre biverkningar (159).

För mer konkreta behandlingsrekommendationer, se avsnitt 1.3 Postoperativ behandling.

## **14.5 Målinriktad behandling**

Bevacizumab givet som enda behandling till recidiverande eller persisterande avancerad sjukdom efter tidigare behandling med en eller två cytostatikaregimer och i drygt hälften av fallen även tidigare strålbehandling gav en ORR på 13,5 %, och 40,4 % av 52 evaluerbara patienter var progressionsfria vid 6 månader (160).

Vid ASCO mötet 2015 presenterades en studie som visade att tillägg av bevacizumab till karboplatin och paclitaxel vid behandling av kvinnor med avancerad eller recidiverande endometrie-cancer förbättrade det progressionsfria intervallet från 8,7 till 13 månader (HR 0,59, P=0,36) (161).

Bevacizumab i kombination med temsirolimus har prövats i en liten fas II-prövning (49 evaluerbara patienter) med liknande patienter som i ovanstående studie. Frekvensen biverkningar var hög med bl.a. 2 gastrointestinala perforationer och 3 behandlingsassocierade dödsfall. Man registrerade 24,5 % ORR och en PFS respektive OS på 5,6 respektive 16,9 månader (162).

Målinriktad behandling bör enbart ges inom ramen för kliniska studier.

## **14.6 Hormonbehandling**

### **14.6.1 Ajuvant behandling**

I en Cochrananalys 2009 baserad på 7 studier med totalt 4 375 patienter fann man inga belägg för att adjuvant gestagenbehandling efter primär kirurgi förhindrar eller försenar återfall, och överlevnaden var inte förlängd jämfört med enbart opererade patienter (163).

### 14.6.2 Behandling vid avancerad sjukdom eller recidiv

I en Cochraneanalys 2010 av 5 randomiserade studier av hormonbehandling inkluderades 542 patienter med avancerad eller recidiverande endometrieccancer. Man fann inga belägg för att hormonbehandling förlängde den totala eller progressionsfria överlevnaden vare sig ensamt eller i kombination med annan behandling. Gestagenterapi i lägre dos (200 mg/dag) bedömdes dock ha något bättre effekt i termer av progressionsfri och total överlevnad, jämfört med högdosterapi (1 000 mg/dag) (164).

Hormonell behandling är ett alternativ till kvinnor med recidiverande sjukdom där kurativ behandling inte är möjlig. Hormonell behandling kan övervägas främst vid endometrioid histologisk typ FIGO-grad 1–2, särskilt vid positiv immunhistokemisk färgning för ER eller PgR. Sensitivitet och prediktivt värde av receptorfärgningar varierar dock, och därmed informationsvärdet av receptorfärgning jämfört med enbart FIGO-grad.

## 14.7 Hormonsubstitution

20-25% av kvinnor som behandlas för endometrieccancer är premenopausala. En del av dessa har därför klimakteriabesvär för vilka de sökt hjälp redan innan innan endometrieccancerdiagnosen ställts.

Behandlingen av endometrieccancer med bl.a i bilateral SOE innebär en ökad risk för klimakteriella besvär. Dessa besvär kan påverka livskvaliteten i betydande grad och hormonell substitutionsbehandling (HRT) ger ofta en effektiv lindring av symtomen.

Det har funnits en motvilja att erbjuda HRT till kvinnor som behandlats för endometrieccancer på grund av en förmodad ökning av risken för recidiv. Detta då endometrieccancer i en del fall är östrogenberoende.

Sedan mitten av 80-talet har flera retrospektiva mindre studier och fallkontroll studier publicerats där man inte har kunnat påvisa någon ökad risk för recidiv vid HRT behandling. Den enda randomiserade studie om HRT efter endometrieccancerbehandling som är publicerad är studien av Barakat et al (165), publicerad 2006. Studien avslutades i förtid på grund av svårigheter att rekrytera patienter efter att 1236 patienter av planerade 2108 inkluderats. Studien gav emellertid inga hållpunkter för att HRT ökade risken för återfall eller död i sjukdomen. Författarna betonade dock att resultaten var osäkra på grund av bristen på statistisk power. Den eventuella riskökningen bedömdes dock som mycket låg.

I en nyligen publicerad översiktartikel av Biglia et al (166) om behandling av klimakteriesymtom efter behandling av gynekologisk cancer framhålls resultaten av en metaanalys af Shim et al (167) publicerad 2014. I denna metaanalysen fann man att HRT med kombinerad östrogen/gestagen hade en skyddande effekt mot recidiv och att behandling med enbart östrogen inte hade påverkat recidivrisk. Resultaten är dock svårtolkade av metodologiska skäl.

De internationella guidelines som finns är motsägande och det råder oenighet om när man kan/bör sätta in HRT samt om det ska vara en kombination av

östroger och gestagen eller enbart östroger. Vid insättande av HRT efter endometrieancerbehandling måste även andra risker vägas in. T.ex risk för bröstcancer och tromboembolisk sjukdom.

Sammanfattningsvis tycks HRT enligt ovanstående, innebära en låg (eller eventuellt ingen) ökad risk för för recidiv vid HRT efter endometrieancerbehandling. HRT bör därför erbjudas till kvinnor med uttalade klimakteriesymtom efter endometrieancerbehandling.

ARBETSMATERIAL

## 15. BEHANDLING AV ÅTERFALL (RECIDIV)

### Sammanfattning

Recidiv bör, så långt möjligt, verifieras histopatologiskt eller åtminstone cytologiskt. (⊕⊕⊕)

Hormonreceptorbestämning bör göras på prov från recidivvävnad. (⊕⊕⊕)

Vid recidiv bör man i första hand utreda om kurativt syftande kirurgi eller strålbehandling är möjlig. (⊕⊕⊕)

Cytostatikabehandling och hormonell behandling betraktas i första hand som palliativ behandling.

Som första linjens cytostatikabehandling föreslås paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) och karboplatin (AUC 5). (⊕⊕⊕)

I andra linjen kan man överväga liposomalt doxorubicin (40 mg/m<sup>2</sup>). (⊕⊕⊕)

Utöver dessa två linjers cytostatikabehandling finns ingen evidens för nytta av ytterligare cytostatikabehandling.

Hormonell behandling kan framför allt vara av nytta vid högt differentierade hormonreceptor-positiva tumörer.

Palliativ strålbehandling är i många fall effektiv

Vid återfall av endometrie-cancer bör man i första hand överväga om kirurgi eller strålbehandling är möjlig i kurativt syfte. Även om cytostatika har effekt är denna oftast kortvarig. Med tanke på att denna patientgrupp till stor del är äldre kvinnor med flera andra sjukdomar är avvägningen mellan nytta och biverkningar extra viktig i en palliativ situation.

Den vanligaste recidivlokalen är i vaginaltoppen.

Patienter som inte strålbehandlats tidigare kan vara potentiellt kurabla med strålbehandling och/eller kirurgi.

Samtliga patienter med första recidiv bör diskuteras vid MDK.

Det är viktigt att, så långt möjligt, verifiera recidiv morfologiskt eller åtminstone cytologiskt. Hormonreceptorbestämning bör göras på prov från recidivvävnad.

### 15.1 Bilddiagnostik vid recidivmisstanke

Vid misstanke om lokalrecidiv i vaginaltoppen görs TVS eller MRT. DT kan inte utesluta lokalrecidiv, men kan ge information om tillkomna patologiska lymfkörtlar eller recidiv med andra lokalisationer. PET-DT kan ha ett värde vid recidiverande sjukdom (73, 168). En singlecenter-studie visade att PET-

DT har en högre diagnostisk tillförlitlighet än enbart PET eller DT i denna situation (73).

Med ultraljudsvägledning kan man utföra riktad punktion för att bekräfta recidivmisstanke. Vid svårtillgängliga lesioner kan DT-väggledd punktion vara ett alternativ.

## 15.2 Kirurgi

Tillgänglig kunskap är baserad på ett fåtal retrospektiva studier med ett relativt litet antal patienter, men en förbättrad överlevnad i takt med ökad tumörreduktion visades i samtliga.

För ett mycket litet antal patienter med isolerade centrala bäckenrecidiv kan man överväga kurativt syftande exenteration. Denna operation är förknippad med betydande morbiditet och ändå dålig överlevnad (169-172).

En rapport från Mayokliniken beskriver radikal kirurgi kombinerad med intraoperativ strålbehandling. Denna studie omfattade 25 patienter. Intentionen var att också ge preoperativ strålbehandling, även till patienter som tidigare strålbehandlats. Detta kunde ges till 81 % av patienterna. Den totala 5-årsöverlevnaden var 71 % respektive 40 % för patienter med mikroskopisk radikalitet (n = 7) respektive mikroskopisk kvarvarande tumör (n = 11). Ingen patient med makroskopisk residualtumör (n = 7) överlevde 5 år (173).

På senare tid har man blivit mer aktiv med att utföra metastasektomier vid solitära lung- och levermetastaser. Övre GI- och thoraxkirurger bör konsulteras i dessa fall.

## 15.3 Cytostatikabehandling

Trots avsaknad av stöd i randomiserade fas III-studier är kombinationen karboplatin (AUC 5) + paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) den mest använda första linjens cytostatikabehandling för endometriecancer, oavsett om det är i adjuvant läge eller mot aktiv sjukdom. Detta är en tämligen väl tolerabel behandling.

Evidens för val av andra linjens behandling saknas. Man vet sedan tidigare att antracykliner har effekt vid endometriecancer och de prövas ofta i andra linjen. Pga. lindrigare biverkningsprofil väljs ofta liposomalt doxorubicin.

När det gäller ytterligare linjers behandling kan man konstatera att utöver de mest effektiva cytostatika – cisplatin, karboplatin, antracykliner och taxaner – har de flesta cytostatika en viss effekt men inget som kan ligga till grund för en rekommendation.

## 15.4 Hormonbehandling

Hormonell behandling kan vara effektiv vid recidiverande endometriecancer, framför allt vid högt–medelhögt differentierade tumörer med östrogen- och progesteronreceptorer. Dock kan ca 10 % av de hormonreceptornegativa tumörerna ändå ha effekt av hormonell behandling.



Tydligast evidens för effekt finns vid gestagenbehandling såsom medroxyprogesteronacetat, MPA, i doseringen 200 mg x 1 peroralt eller megestrolacetat 160 mg x 1 peroralt. Högre doser MPA förbättrar inte överlevnaden, men ger mer biverkningar såsom tromboser.

Selektiva estrogen-receptormodulatorer (SERM) inklusive tamoxifen har sämre evidens. Tamoxifen kan prövas peroralt 20–40 mg dagligen.

För patienter som svarar på hormonell behandling och tolererar den väl, kan behandlingen fortgå under flera år.

## 15.5 Strålbehandling

Se avsnitt 14.3 Strålbehandling.

ARBETSMATERIAL

## 16. OMVÅRDNAD

### Sammanfattning

- Även om majoriteten av de kvinnor som drabbas av endometrie-cancer botas av en relativt enkel operation har cancerbeskedet oftast djupgående psykosociala följder.
- En betydande minoritet av kvinnor med endometrie-cancer genomgår mer avancerad kirurgi eller får behandling med andra metoder än kirurgi (strålbehandling, cytostatikabehandling), vilket medför ökad risk för biverkningar och komplikationer.
- En cancersjukdom drabbar inte enbart patienten utan även hennes närstående som också kan behöva hjälp och stöd.
- Den hälsorelaterade livskvaliteten påverkas negativt av både akuta och sena biverkningar. Vanliga sådana är symtom från mag-tarmkanalen, urinvägarna och sexuella problem, lymfödem, smärta (174-176), fatigue liksom existentiella och psykosociala problem.
- Kontaktsjuksköterskan har en central roll i det multidisciplinära omhändertagandet av patienten.

### 16.1 Kontaktsjuksköterska

En fast kontaktperson på den vårdande kliniken är en viktig kvalitetsfaktor för cancerpatienter. Regionala cancercentrum har med stöd från SKL (Sveriges Kommuner och Landsting) kartlagt tillgången till kontaktsjuksköterskor och startat en utvecklingsprocess som ska leda till att antalet ökar.

Begreppet kontaktsjuksköterska har definierats och en gemensam beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och uppgifter har tagits fram enligt nedan.

Kontaktsjuksköterskan

- är tydligt namngiven för patienten
- har speciell tillgänglighet och kan hänvisa till annan kontakt när han/hon inte är tillgänglig
- informerar om kommande steg
- förmedlar kontakt med andra yrkesgrupper utifrån patientens behov
- ger stöd till patienten och närstående vid normal krisreaktion
- vägleder till psykosocialt stöd vid behov
- säkerställer patientens delaktighet och inflytande i sin vård
- bevakar aktivt ledtider

Kontaktsjuksköterskan har dessutom

- ett tydligt skriftligt uppdrag
- kunskaper som regleras av innehåll och avgränsningar i varje patientprocess
- ansvar för att en individuell skriftlig vårdplan upprättas (även om den kan upprättas av andra)
- ansvar för aktiva överlämningar till en ny kontaktsjuksköterska
- uppgiften att delta i multidisciplinära ronder/möten.

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska bör dokumenteras i patientens journal och registreras i kvalitetsregister.

Kontaktsjuksköterskans roll och funktion ska utgå från den nationella beskrivningen men anpassas specifikt efter den process det gäller. Varje vårdenhet bör förtydliga hur kontaktsjuksköterskans uppdrag ska uppfyllas.

Kontaktsjuksköterskan bör vara med vid diagnosbeskedet och ska därefter vara tillgänglig oavsett vilket skede i sjukdomsförloppet patienten befinner sig i. Kontaktsjuksköterskan har en samordnande funktion i vårdkedjan

För patienter som remitteras från hemortssjukhuset till ett gynekologisk cancercentrum får man i de regionala vårdprocesserna upprätta en fungerande vårdkedja. Patienten bör då ha en kontaktsjuksköterska som kan koordinera vårdkedjan. Patienten bör alltid veta vart och till vem hon kan vända sig.

Det är eftersträvansvärt att kontaktsjuksköterskan samt övriga sjuksköterskor som vårdar patienter med endometrie cancer, åtminstone de som får postoperativ behandling, har specialistutbildning i onkologi (177).

## 16.2 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, benämnd Min vårdplan, bör tas fram för varje patient med cancer.

Min vårdplan bör vara ett samlat dokument som uppdateras kontinuerligt. Namnet Min vårdplan tydliggör att vårdplanen skrivs *för* och *med* patienten.

Min vårdplan bör innehålla:

- Kontaktuppgifter till läkare, kontaktsjuksköterska och kurator samt andra viktiga personer.
- Tider för undersökningar och behandlingar samt en beskrivning av när olika åtgärder ska ske.
- Stöd, råd och åtgärder under behandling och rehabilitering.
- Svar på praktiska frågor och på vad patienten kan göra själv.
- Information om patientens rättigheter, t.ex. rätten till second opinion.
- Efter avslutad behandling: Tydlig information om hur den fortsatta uppföljningen ser ut, t.ex. vem patienten ska vända sig till.
- Efter avslutad behandling: En sammanfattning av vården som beskriver vad patienten har varit med om och vad som är viktigt att tänka på.

ARBETSMATERIAL

## 17. REHABILITERING, UNDERSTÖDJANDE VÅRD OCH EGENVÅRD

### Sammanfattning

Cancerrehabilitering är aktuellt för alla cancerpatienter i hela patientprocessen från diagnos, under och efter behandlingar samt i kronisk och palliativ fas. Rehabiliteringsarbete bör definieras utifrån patientens behov och de åtgärder som sätts in, snarare än utifrån sjukdomsfas, diagnos eller den yrkesgrupp som utför åtgärderna. Av detta följer att de rehabiliteringsåtgärder som beskrivs kan överlappa med åtgärder som beskrivs inom andra delar av cancer vården, till exempel psykosocial onkologi, palliativ vård, kirurgisk eller onkologisk omvårdnad eller krisstöd.

Cancerrehabilitering ska inte ses som unika eller nya åtgärder som skiljer sig från dem som är aktuella i exempelvis palliativ vård. Det handlar ofta om samma metoder, men beskrivna utifrån ett annat perspektiv – rehabiliteringsperspektivet.

### 17.1 Nationella mål för cancerrehabilitering

Enligt det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering (175) är effektmålen att:

- Alla patienter med cancer samt deras närstående ska få information om cancerrehabilitering.
- Alla patienter med cancer ska återkommande bedömas av vårdgivare gällande behov av cancerrehabilitering.
- I patientens skriftliga individuella vårdplan ska cancerrehabilitering ingå.
- Alla patienter med cancer som bedöms ha mer än grundläggande behov ska erbjudas kontakt med rehabiliteringsprofession för vidare utredning och åtgärder.
- Alla minderåriga barn med en förälder som har cancer ska särskilt beaktas vad gäller behov av information, råd och stöd. Detta gäller även om en annan vuxen som barnet varaktigt bor tillsammans med har cancer.

För att dessa mål ska kunna uppfyllas för varje individuell patient och hennes närstående rekommenderas varmt att berörd sjukvårdspersonal studerar det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering (174). I detta ges bland annat kunskapsunderlag och praktiska råd om kommunikation, fatigue, smärta, lymfödem, sexuella problem, tarm- och urinvägsbesvär, krisreaktioner, existentiella frågor, bedömningsinstrument, barn som närstående m.m.

### 17.2 Psykosocialt omhändertagande

Att få diagnosen endometrie cancer är en traumatisk upplevelse, oavsett prognos och typ av behandling. Sjukvården är skyldig att förutom att ge den rent medicinska behandlingen också mildra de psykosociala följderna. Det

nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering ger även ur denna aspekt god information och praktiska råd.

### 17.3 Diagnosbeskedet

Att ge beskedet ”du har drabbats av cancer” på ett optimalt sätt ställer stora krav på läkaren. Detta kräver att man är påläst och välinformerad om patientens tumör och utredning, och har kunskap om och erfarenhet av individuella reaktioner, lyhörddhet inför patientens behov, önskemål och förmåga att ta till sig information, samt tid och lugn och ro. Beskedet ska ges vid ett personligt möte med patienten. Varje kvinnoklinik måste se till att det finns konkreta rutiner hur detta ska göras.

Kontaktsjuksköterskan bör vara med och har en viktig roll, enligt ovan, i det fortsatta omhändertagandet. Närstående bör också ges möjlighet att delta om patienten så önskar.

Vid informationsbesöket bör patienten också få information, både muntligen och skriftligen (individuell vårdplan), om eventuell ytterligare utredning, förväntad behandling och förväntade väntetider. All information kan behöva upprepas vid ett senare tillfälle och patienten ska ha möjlighet att enkelt kontakta den ansvariga läkaren och kontaktsjuksköterskan.

I de fall patienten har minderåriga barn måste de ha möjlighet att vara delaktiga under sjukdomstiden. Föräldrarna är oftast de som är bäst på att ge information som är anpassad till just sitt barns förmåga att förstå. De kan behöva stöd för att tala med sitt barn om sjukdomen samt hantera barnets oro. De bör erbjudas att vid behov ha familjesamtal eller att barnen får tillfälle till enskilda samtal.

### 17.4 Specifika behandlingsrelaterade symtom och egenvård

Det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering är en gedigen genomgång av orsaker till cancer- och behandlingsrelaterade symtom och ger råd om bedömning, behandling och egenvård. I nedanstående avsnitt omnämns några mer specifika symtom som ofta uppkommer vid behandling av endometriecancer.

#### 17.4.1 Lymfödem i ben och underliv

Lymfödem till följd av behandling för endometriecancer uppkommer framför allt efter lymfkörtelutrymning. Cirka 30 % av de kvinnor som opereras för endometriecancer genomgår pelvin och oftast även paraaortal körtelutrymning. Eventuellt efterföljande strålbehandling ökar sannolikt risken ytterligare.

Förekomsten av lymfödem är dåligt studerad. Symtomgivande ödem är rapporterade med en prevalens på 23–38 % i retrospektiva studier där förekomsten av ödem baseras på patientuppgifter men utan objektiva mätningar (176-178). Två randomiserade studier rapporterar ökad förekomst av ödem efter körtelutrymning men även i dessa har subjektiva mått används (179, 180).

Tidiga symtom är i första hand svullnad i benen och underlivet. Före behandling är det viktigt att utesluta andra orsaker till svullnaden. Exempelvis trombos, bäckenrecidiv, venös insufficiens, kardiell inkompensation och infektion. Samtliga patienter som ska opereras med lymfkörtelutrymning bör informeras om att det finns risk för lymfödem och att det är viktigt att tidigt kontakta vården vid symtom då behandlingen är effektivare ju tidigare denna påbörjas och innan fettinvolusion och fibros inträffat.

#### 17.4.1.1 *Behandling*

Patienten ska bedömas och behandlas av vårdgivare med kompetens i lymfödembehandling. Livslång uppföljning/kontakt med kompetent vårdgivare är nödvändig.

Behandlingen består i första hand av kompression med rätt utformade förband, strumpor eller byxor och hudvård i kombination med fysisk aktivitet. Aktiv träning rekommenderas då lymfsystemets funktion är beroende av muskelpumpen. Träning försämrar inte ödemet även om en tillfällig svullnad kan inträffa efter ett träningspass (181).

Övervikt ökar risken för ödem. Ödemet medför i sig en ökad risk för infektion i huden varför detta är viktigt att förebygga genom att hålla huden ren och mjuk samt undvika sår och noga sköta sådana om dessa uppstår. Vid tecken till hudinfektion, inklusive utslag, hudrodnad och värmeökning, bör patienten kontakta läkare. Manuellt lymfdränage har använts som en del i behandlingen men det finns ingen evidens för att denna metod ger någon tilläggseffekt (182).

I fall med kroniska svåra ödem kan fettsugning prövas (183). Efter en sådan åtgärd krävs fortfarande kompression dygnet runt livslångt.

#### 17.4.1.2 *Egenvård*

Patienten bör

- vara uppmärksam på hudinfektion (exempelvis utslag, hudrodnad, värmeökning)
- vårda huden (hålla huden hel och ren, mjuk och smidig; lotion med hudvänligt pH ger ett visst skydd)
- ägna sig åt fysisk aktivitet eller träning
- undvika eller minska övervikt.

Om lymfödem föreligger är det av yttersta vikt att patienten använder kompression enligt vårdgivarens rekommendation.

#### 17.4.2 **Symtom från gatrointestinalkanalen och urinvägarna**

Symtomen kan orsakas av det kirurgiska traumat, men dessa organsystem påverkas också av pelvin strålbehandling och symtom uppkommer ofta under pågående strålbehandling och avklingar därefter under en period på 2–6 veckor. Dock finns det risk för att dessa besvär kan kvarstå i varierande omfattning under ibland lång tid. Vanliga symtom är diarré, smärtsamma tarmkrampor, imperativa trängningar, sveda och smärta vid miktions samt smärta i bäcken och ländrygg. Ofta beror besvären på kroniskt strålpåverkade

slemhinnor utan mekaniska hinder. Ibland kan behandlingen resultera i adherensbildning som kan försvåra eller förhindra tarmpassagen. Det förekommer också fokal eller multifokal stenosering av tarmlumen.

#### *17.4.2.1 Behandling*

Behandlingen måste individualiseras och baseras på orsaken till besvären, och innefattar antidiarrotika, laxantia, antikolinergika, gallsyreabsorberande behandling, kirurgi m.m.

#### *17.4.2.2 Egenvård*

Patienten bör följa kostråd från dietist.

### **17.4.3 Sexuell dysfunktion**

Som en effekt av både kirurgi och strålbehandling förekommer vaginal torrhetskänsla, vaginal stenosering, smärta och blödning vid samlag, nedsatt lust, hormonella bortfallssymtom och förändrad kroppsuppfattning.

#### *17.4.3.1 Behandling*

Behandlingen är beroende av vilket symtom som ska behandlas. I första hand rekommenderas bedömning av gynekolog eller sexualterapeut, eller vid särskild enhet för cancerrehabilitering som finns vid flera universitetssjukhus. Vaginal dilatation med hjälp av särskild dilatator rekommenderas av många strålbehandlande enheter för att förebygga vaginal stenosering efter strålbehandling. Det finns dock ingen vetenskaplig evidens för att behandlingen ger avsedd effekt (184).



## 18. UPPFÖLJNING

Efter behandling av endometriecancer brukar någon form av organiserad uppföljning ske. Uppföljningsprogrammen varierar såväl inom som utanför Sveriges gränser, vilket snarare återspeglar den regionala och nationella sjukvårdsorganisationen samt lokala traditioner än evidensbaserade rekommendationer.

Data från randomiserade studier saknas. Internationellt finns läsvärda rekommendationer för uppföljning efter endometriecancerbehandling framtagna av t.ex. ESMO (185), NCCN (186) och Ontario (187). Huvudsyftet med kontroller är ofta, mer eller mindre uttalat, att förlänga livet. Det finns ingen klar evidens för att detta syfte uppnås. Emellertid finns det andra värden som kan tillfredsställas med ett genomtänkt kontrollprogram (188) såsom diskuteras nedan.

### 18.1 Varför ett uppföljningsprogram?

För den enskilda patientens skull

- För att tidigt upptäcka recidiv då tidig upptäckt sannolikt resulterar i minskad morbiditet och mortalitet. Risken för recidiv varierar med stadium men risken varierar även inom stadium I. Ca 70 % av recidiven är symtomatiska. Rektovaginal undersökning uppges detektera 5–33 % av de asymtomatiska recidiven (187). Retrospektiva studier har generellt inte påvisat skillnad i överlevnad mellan symtomatiska och asymtomatiska recidiv, men skillnad kan finnas i lågriskgruppen (189). Kvinnor med lokala recidiv är potentiellt kurabla (148, 174).
- För att förebygga, tidigt upptäcka och åtgärda sjukdoms- och behandlingsrelaterad morbiditet. Kvinnor som behandlats med t.ex. strålbehandling, framförallt extern strålbehandling, har stor risk att utveckla långvariga symtom från gastrointestinalkanalen (t.ex. avföringsträngningar, diarré, fekalt läckage) som inverkar på livskvaliteten. Även sexuell dysfunktion, symtom från urinvägar, skelettsmärter från bäckenet och lymfödem kan uppkomma (174–176).
- För att etablera en trygg och snabb kontakt för patienten att vända sig till vid problem. Tryggheten att ha någon att vända sig till vid symtom eller funderingar är viktig.

För vårdens skull

- Kvalitetskontroll, registrering av biverkningar och sena effekter av behandlingar.

Det är viktigt att förmedla att uppföljande besök är ett erbjudande med ovanstående innehåll. Patienter som inte vill följas bör uppmanas att söka vid symtom.

## 18.2 Vem ska sköta kontrollerna?

Det finns otillräckligt med data för att rekommendera vilken specialist som ska ansvara för kontrollerna, men det är viktigt att den som gör det har tillräcklig kunskap om sjukdomen, given behandling och dess potentiella sideeffekter. För god handläggning och åtgärd av behandlingsrelaterade sideeffekter behövs definierade vårdkedjor med olika specialiteter.

Kontinuitet är viktigt för patienten liksom lyhördhet och empati vilket bör beaktas. Sjuksköterskor, inklusive kontaktsjuksköterskan har en viktig funktion, inte minst för symtomuppföljning, vägledning och stöd.

## 18.3 Patientinformation

Kvinnan bör informeras om potentiella symtom på recidiv då majoriteten av recidiven är symtomatiska. Efter genomgången strålbehandling bör hon också informeras om att liknande symtom kan vara orsakade av behandlingen.

- Symtom på möjligt recidiv kan inkludera, men är inte begränsat till, vaginal blödning eller flytning, viktnedgång, persisterande smärta (buk, bäcken, rygg, höfter), långvarig hosta, andfäddhet, svullnad i buk eller ben.

## 18.4 Kontrollbesöket

- Anamnes
  - Med inriktning på recidiv, behandlingsrelaterade symtom efter kirurgi, strålbehandling, cytostatikabehandling och hormonbehandling
  - Psykosociala besvär
  - Ärftlighet (HNPCC, eventuell remiss onkogenetisk mottagning)
- Klinisk undersökning med gynekologisk undersökning inkluderande rektalpalpation samt TVS
- Radiologi vid klinisk indikation
- HRT individualiserat (se avsnitt 14.7 Hormonsubstitution)
- Mammografi via hälsokontrollen, därefter klinisk indikation
- Registrering i kvalitetsregister

Det finns inte tillräcklig evidens för att rekommendera rutinmässig vaginal cytologi, lungröntgen och andra radiologiska undersökningar eller serum-CA 125 för upptäckt av asymtomatiska recidiv.

## 18.5 Kontrollintervall

Även om den medicinska nyttan med regelbundna kontroller är obevisad är det rimligt att rekommendera regelbundna kontroller. Då det saknas underlag för rekommendationer avseende kontrollintervall kan några sådana inte anges, utan regionala tillämpningar bör utformas. Nya behandlingsstrategier har och kommer att införas och det är viktigt att behandlande läkare ges möjlighet att följa sina patienter för att få kunskap om oönskade sideeffekter.

Om uppföljningen avbryts är det viktigt att patienten vid nytillkomna symtom snabbt kan erbjudas ett besök.

Nedanstående rutiner är att betrakta som tumregler. Utifrån patientens önskemål och prognosfaktorer kan man göra avsteg från dessa tumregler. Det kan t.ex. vara rimligt att kvinnor med låg risk för recidiv efter 3 års recidivfri uppföljning enbart kontrolleras årligen upp till 5 år efter behandlingen.

- var 3–4:e månad upp till 2 år efter avslutad behandling, därefter
- var 6–12:e månad upp till 5 år efter avslutad behandling

Patienter som ingår i studier ska följas enligt studieprotokoll, och patienter som behandlas enligt nya rutiner kräver ofta tätare kontroller och längre uppföljning.

Det är viktigt att registrera varje uppföljning i det svenska kvalitetsregistret för gynekologisk onkologi ([www.incanet.s/inca/](http://www.incanet.s/inca/)).

ARBETSMATERIAL

## 19. UNDERLAG FÖR NIVÅSTRUKTURERING

De föreslagna utredningarna och behandlingarna i det nationella vårdprogrammet för endometriecancer kräver kunskap om cancerformen och gott samarbete mellan ett centrum för gynekologisk cancer och enskilda kvinnokliniker. Patienter med lågriskcancer där behandlingen i sin helhet enbart utgörs av hysterektomi såsom beskrivits ovan omhändertas under hela behandlingen på kvinnokliniken på hemortssjukhuset i dialog med ett centrum för gynekologisk cancer.

Ett centrum för gynekologisk cancer, med certifierade gynekologiska tumörkirurger och specialister i gynekologisk onkologi i nära samarbete med patologer specialiserade i gynekologisk patologi och specialiserade bild- och funktionsmedicinare, bör ge behandlingsrekommendationer i alla fall och ofta ge behandling vid mer komplicerade fall. Ett nära samarbete bör vara etablerat med andra specialiserade kirurger som kolorektal-, urolog-, lever-, endokrin- och sarkomkirurger eller motsvarande, samt anestesiologer, radiologer, patologer/cytologer m.fl.

Ett sådant centrum har också ett ansvar för att optimera omhändertagandet, vidareutveckla vården och bedriva forskning. Närhet till annan högspecialiserad kompetens är också nödvändig. Annan specialiserad personal som sjuksköterskor, undersköterskor, kuratorer, dietister och sjukgymnaster bör vara delaktiga i hela vårdkedjan vid behandling av de mer avancerade fallen, och vara väl insatta i den rekommenderade behandlingen och dess risk för komplikationer.

En väl fungerande kommunikation mellan universitetssjukhuset, länsjukhuset och primärvården bör finnas, då den är väsentlig inom alla vårdkategorier för att optimera omhändertagandet av patienten. Vårdkedjan eller endometriecancerprocessen bör vara grundad i ömsesidig respekt för respektive vårdnivå, enhet och yrkeskategori, och gemensamma mål bör ha patientens välbefinnande i fokus.

Utbildning av tilltänkta gynekologiska tumörkirurger och gynekologer bör finnas enligt de nationella rekommendationerna. Deltagande och aktivitet bör finnas i utformning av regionala och nationella vårdprogram, i det svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer samt vid internationella möten, dialoger och kongresser.

Tabellen visar på minimikriterier som ett gynekologiskt cancercentrum bör uppfylla och är rekommendationer för nivåstrukturering inom gynekologisk cancer inkluderande endometriecancer.

Kriterier	Struktur	Process	Resultat
Vård	<p>Befintlig specialkompetens:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gyn. tumörkirurg</li> <li>Gynonkolog</li> <li>Gyn. specialiserad bilddiagnostiker</li> <li>Gyn. specialiserad patolog/cytolog</li> <li>Specialiserad anesthesiolog</li> <li>Specialiserade kirurger</li> <li>Specialiserade sjuksköterskor</li> <li>Onkologisjuksköterskor</li> <li>Kurator/psykolog</li> <li>Dietist</li> <li>Sjukgymnast med särskild kompetens t.ex. lymfterapi</li> <li>Stomiterapeut /sjuksköterska</li> <li>IVA-vård</li> </ul> <p>Tillgång till dessa resurser bör finnas varje vecka året runt</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Befintliga och fungerande processer</li> <li>Multidisciplinära konferenser (MDK) regelbundet året runt</li> <li>Definierad och utvecklad vårdkedja kring gynecancer-processen (hemsjukvård-länssjukhus-universitetssjukhus)</li> <li>Öppenvårdssamarbete</li> <li>Multidisciplinära operationer</li> <li>Bakjournskompetent gyntumörkirurg i tjänst alla årets dagar dygnet runt</li> <li>Endoskopisk kirurgi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>INCA-registrering i alla gynecancer-register med god täckningsgrad</li> <li>följsamhet nationella vårdprogram</li> <li>europaisk standard av vårdresultat</li> </ul>
Kompetens, utbildning, fortbildning	<p>Minimum 2 st seniora läkare på enheten med gyn. tumörkirurgisk kompetens samt 2 st seniora gynonkologer</p> <p>2 st gyn. tumörkirurger och 2 st gynonkologer i tjänst varje vecka året runt</p> <p>Subutbildningsmöjlighet</p> <p>Kontinuerlig vidareutbildning</p>	<p>Deltagande i vårdprogramarbete lokalt, regionalt och nationellt</p> <p>Deltagande i INCA-arbetet lokalt och nationellt</p> <p>Ev. kursarrangör</p> <p>Certifierat utbildningscenter för tumörkirurgi och gynekologisk onkologi</p>	<p>Utbildning av nya subspecialister i gynekologisk tumörkirurgi med cancervård</p> <p>Utbildning av nya gynonkologer</p> <p>Aktivt deltagande i nationella och internationella sammanslutningar</p>
Forskning, utveckling	<p>Akademiska tjänster (professur/lektorat)</p> <p>Utvecklings-och forskningsmiljö som genomsyrar verksamheten</p>	<p>Forskarutbildning</p> <p>Deltagande i nationella och internationella multicenterstudier</p>	<p>Forskningsresultat publicerade</p> <p>Forskningsanslag</p> <p>Disputerade läkare och sjuksköterskor</p>

**Länk:**

[www.esgo.org](http://www.esgo.org)

## 20. KVALITETSREGISTER

Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer består av olika delregister för olika gynekologiska cancersjukdomar och ingår i INCA-plattformen. Delregistret för corpuscancer inkluderar endometriecancer och sarkom i livmodern. Detta register startade nationell registrering 2010-01-01. Ytterligare information kan man få via [www.incanet.se](http://www.incanet.se).

När ett nytt fall anmäls i registret via webben ([www.incanet.se](http://www.incanet.se)) eller via pappersblankett tas informationen om hand av en monitor på RCC som identifierar och kontrollerar data och därefter kopplar till en post i Cancerregistret. Om data saknas eller är felaktiga skickas uppgifterna tillbaka till respektive rapportör för komplettering. Rapportören är den gynekolog som diagnosticerar patienten (eller annan definierad person enligt särskild rutin) samt den gynekolog/gynonkolog som handlägger patienten (eller annan definierad person enligt särskild rutin). Sekreterarhjälp med cancerregistrering och uppföljning i INCA organiseras lokalt.

Via INCA-systemet görs täckningskontroll gentemot Cancerregistret. Dataanalyser sker i samråd med statistisk expertis i första hand från Regionalt cancercentrum Väst. Användare kan se avidentifierade data för landet och identifierade data för den egna enheten.

Det finns 5 blanketter:

- Anmälningsblankett
- Kirurgiblackett
- Onkologisk behandlingsblankett
- Recidivbehandlingsblankett
- Uppföljningsblankett

Vårdprogramgruppen för endometriecancer har ett nära samarbete med styrgruppen för det svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer.

## 21. KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER

De nationella kvalitetsindikatorerna ska stödja kvalitetsjämförelser, säkerhets- och förbättringsarbete samt forskning och utveckling. Indikatorerna avspeglar de sex perspektiv som ryms inom begreppet god vård, det vill säga vården ska vara kunskapsbaserad och ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv, jämlik och ges i rimlig tid.

Vårdprogramgruppen har utgått från de övergripande indikatorerna för cancersjukvården som definierats i anslutning till arbetet med Socialstyrelsens nationella riktlinjer för cancersjukvården, men även identifierat ytterligare indikatorer specifika för endometrie-cancer.

### 1. Täckningsgrad i det nationella kvalitetsregistret.

Kvalitetsområde: Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård, effektiv vård, jämlik vård.

Målnivå: Andel anmälda > 95 % inom 2 år.

### 2. Relativ 5-årsöverlevnad.

Kvalitetsområde: Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård, effektiv vård, jämlik vård.

Målnivå: > 84 %. (alla stadier)

### 3. Andel patienter som bedömts på multidisciplinär konferens, enligt nationellt vårdprogram.

Kvalitetsområde: Effektiv vård, jämlik vård.

Målnivå: >30%

### 4. Tid från remissutfärdande till första besök hos läkare på specialistmottagning.

Kvalitetsområde: Vård i rimlig tid.

Denna indikator finns inte i kvalitetsregistret. Majoriteten av patienterna söker direkt till gynekolog (specialistmottagning) vid postmenopausal blödning.

### 5. Tid från diagnostisk åtgärd till besked om diagnos.

Kvalitetsområde: Vård i rimlig tid, patientfokuserad vård.

Målnivå: median < 14 dagar

## **6. Tid från behandlingsbeslut till terapeutisk åtgärd vid nyupptäckt cancer.**

Kvalitetsområde: Vård i rimlig tid, patientfokuserad vård.

Denna indikator finns inte i kvalitetsregistret.

Vi mäter "Tid från diagnos till primär kirurgi" respektive "tid från diagnos till start av onkologisk behandling. Ej primäropererade patienter".

Kvalitetsområde: Vård i rimlig tid.

Målnivå: median < 35 dagar respektive median <50 dagar.

## **7. Utvecklingsindikatorer:**

Tillgång till kontaktsjuksköterska med tydligt definierat uppdrag och koordinerande funktion inom respektive verksamhet.

Kvalitetsområde: Patientfokuserad och effektiv vård.

Indikatorn finns idag inte i kvalitetsregistret men ingår i ett utvecklingsprojekt.

Kvalitetsindikatorer relaterat till det palliativa skedet och livets slutskede registreras inte i Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer utan i Svenska palliativregistret.

## **8. Ytterligare kvalitetsindikatorer för endometriecancer.**

Tid från diagnos till start av icke-kirurgisk behandling för patienter som primäropererats.

Målnivå: median < 75 dagar.

## **9. Andel patienter som opererats med medverkan av erfaren tumörkirurg.**

Kvalitetsområde: Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård, säker vård.

Målnivå 100 % vid endometriecancer av prognostisk högrisktyp.

## **10. Andel PAD bedömd av referenspatolog.**

Kvalitetsområde: Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård, säker vård.

Målnivå: >50%

## **11. Väntetid från provtagning till svar från patologen.**

Kvalitetsområde: Vård i rimlig tid.

Denna indikator finns inte i kvalitetsregistret.

Vi mäter tid från primär kirurgi till datum för svar från patologen.

Målnivå: < 17 dagar

## **12. Andel patienter där behandlingen planerats inom ramen för klinisk studie.**

Kvalitetsområde: Patientfokuserad vård.

Målnivå: > 2 %.



**13. Andel patienter som avlidit i behandlingskomplikation.**

Kvalitetsområde: Säker vård.

Målnivå: < 3 %.

**14. Andel patienter med endometrieccancer av prognostisk högrisktyp som genomgått pelvin respektive paraaortal lymfkörtelutrymning.**

Kvalitetsområde: Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård, säker vård.

Målnivå: > 90 % respektive 80%□

ARBETSMATERIAL

## 22. REFERENSER

1. Cancer i siffror 2009, Socialstyrelsen.
2. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2001;91(3):421-30.
3. Potischman N, Swanson CA, Brinton LA, McAdams M, Barrett RJ, Berman ML, et al. Dietary associations in a case-control study of endometrial cancer. *Cancer causes & control : CCC*. 1993;4(3):239-50.
4. Jain MG, Rohan TE, Howe GR, Miller AB. A cohort study of nutritional factors and endometrial cancer. *European journal of epidemiology*. 2000;16(10):899-905.
5. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005;366(9484):491-505.
6. Bernstein L, Pike MC, Ross RK, Judd HL, Brown JB, Henderson BE. Estrogen and sex hormone-binding globulin levels in nulliparous and parous women. *Journal of the National Cancer Institute*. 1985;74(4):741-5.
7. Henderson BE, Casagrande JT, Pike MC, Mack T, Rosario I, Duke A. The epidemiology of endometrial cancer in young women. *British journal of cancer*. 1983;47(6):749-56.
8. Epstein E, Lindqvist PG, Geppert B, Olsson H. A population-based cohort study on sun habits and endometrial cancer. *British journal of cancer*. 2009;101(3):537-40.
9. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: a population-based study in Finland. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2002;98(6):912-5.
10. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *Jama*. 1987;257(6):796-800.
11. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(13):1131-7.
12. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study C. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2005;365(9470):1543-51.
13. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, Kerbrat P, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PloS one*. 2013;8(11):e78016.
14. Epstein E, Lindqvist PG, Olsson H. A population-based cohort study on the use of hormone treatment and endometrial cancer in southern Sweden. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2009;125(2):421-5.
15. van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, Kiemeny LA, Gimbrere CH, Otter R, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet*. 1994;343(8895):448-52.

16. Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D, Hellberg P, Bourne T, Kreuzwieser E, Doren M, et al. The endometrium in breast cancer patients on tamoxifen. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2000;263(4):170-7.
17. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet*. 2000;356(9233):881-7.
18. Vasen HF, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2015;12(2):88-97.
19. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Jarvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1995;64(6):430-3.
20. Watson P, Butzow R, Lynch HT, Mecklin JP, Jarvinen HJ, Vasen HF, et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecologic oncology*. 2001;82(2):223-8.
21. Peltomaki P, Vasen H. Mutations associated with HNPCC predisposition -- Update of ICG-HNPCC/INSiGHT mutation database. *Disease markers*. 2004;20(4-5):269-76.
22. Mutch D, Denny L, Quinn M, Oncology FCoG. Hereditary gynecologic cancers. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2014;124(3):189-92.
23. Lu KH. Hereditary gynecologic cancers: differential diagnosis, surveillance, management and surgical prophylaxis. *Familial cancer*. 2008;7(1):53-8.
24. Auranen A, Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2011;90(5):437-44.
25. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MW, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(2):209-17.
26. Bachmann LM, ter Riet G, Clark TJ, Gupta JK, Khan KS. Probability analysis for diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in postmenopausal bleeding: an approach for a rational diagnostic workup. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2003;82(6):564-9.
27. Clark TJ, Barton PM, Coomarasamy A, Gupta JK, Khan KS. Investigating postmenopausal bleeding for endometrial cancer: cost-effectiveness of initial diagnostic strategies. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006;113(5):502-10.
28. Schmidt T, Breidenbach M, Nawroth F, Mallmann P, Beyer IM, Fleisch MC, et al. Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women

- with sonographically thickened endometrium. *Maturitas*. 2009;62(2):176-8.
29. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2002;81(9):799-816.
  30. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *Jama*. 1998;280(17):1510-7.
  31. Epstein E, Jamei B, Lindqvist PG. High risk of cervical pathology among women with postmenopausal bleeding and endometrium  $\leq 4.4$  mm: long-term follow-up results. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2006;85(11):1368-74.
  32. Epstein E, Valentin L. Managing women with post-menopausal bleeding. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2004;18(1):125-43.
  33. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2001;80(12):1131-6.
  34. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, Berthelsen AK, Costa J, Tabor A, et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study. *Gynecologic oncology*. 2013;128(2):300-8.
  35. Celik C, Ozdemir S, Kiresi D, Emlik D, Tazegul A, Esen H. Evaluation of cervical involvement in endometrial cancer by transvaginal sonography, magnetic resonance imaging and frozen section. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2010;30(3):302-7.
  36. Cicinelli E, Marinaccio M, Barba B, Tinelli R, Colafoglio G, Pedote P, et al. Reliability of diagnostic fluid hysteroscopy in the assessment of cervical invasion by endometrial carcinoma: a comparative study with transvaginal sonography and MRI. *Gynecologic oncology*. 2008;111(1):55-61.
  37. Epstein E, Blomqvist L. Imaging in endometrial cancer. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2014;28(5):721-39.
  38. Ortoft G, Dueholm M, Mathiesen O, Hansen ES, Lundorf E, Moller C, et al. Preoperative staging of endometrial cancer using TVS, MRI, and hysteroscopy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2013;92(5):536-45.
  39. Ozdemir S, Celik C, Emlik D, Kiresi D, Esen H. Assessment of myometrial invasion in endometrial cancer by transvaginal sonography, Doppler ultrasonography, magnetic resonance imaging and frozen section. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(6):1085-90.
  40. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008;31(5):560-6.

41. Van Holsbeke C, Ameye L, Testa AC, Mascilini F, Lindqvist P, Fischerova D, et al. Development and external validation of new ultrasound-based mathematical models for preoperative prediction of high-risk endometrial cancer. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014;43(5):586-95.
42. Akbayir O, Corbacioglu A, Numanoglu C, Guleroglu FY, Ulker V, Akyol A, et al. Preoperative assessment of myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma by transvaginal ultrasound. *Gynecologic oncology*. 2011;122(3):600-3.
43. Alcazar JL, Galvan R, Albela S, Martinez S, Pahisa J, Jurado M, et al. Assessing myometrial infiltration by endometrial cancer: uterine virtual navigation with three-dimensional US. *Radiology*. 2009;250(3):776-83.
44. Fishman A, Altaras M, Bernheim J, Cohen I, Beyth Y, Tepper R. The value of transvaginal sonography in the preoperative assessment of myometrial invasion in high and low grade endometrial cancer and in comparison to frozen section in grade 1 disease. *European journal of gynaecological oncology*. 2000;21(2):128-30.
45. Mascilini F, Testa AC, Van Holsbeke C, Ameye L, Timmerman D, Epstein E. Evaluating myometrial and cervical invasion in women with endometrial cancer: comparing subjective assessment with objective measurement techniques. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013;42(3):353-8.
46. Eriksson LS, Lindqvist PG, Floter Radestad A, Dueholm M, Fischerova D, Franchi D, et al. Transvaginal ultrasound assessment of myometrial and cervical stromal invasion in women with endometrial cancer: interobserver reproducibility among ultrasound experts and gynecologists. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015;45(4):476-82.
47. Karlsson B, Norstrom A, Granberg S, Wikland M. The use of endovaginal ultrasound to diagnose invasion of endometrial carcinoma. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1992;2(1):35-9.
48. Epstein E, Van Holsbeke C, Mascilini F, Masback A, Kannisto P, Ameye L, et al. Gray-scale and color Doppler ultrasound characteristics of endometrial cancer in relation to stage, grade and tumor size. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011;38(5):586-93.
49. Jantarasaengaram S, Praditphol N, Tansathit T, Vipupinyo C, Vairojanavong K. Three-dimensional ultrasound with volume contrast imaging for preoperative assessment of myometrial invasion and cervical involvement in women with endometrial cancer. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014;43(5):569-74.
50. Ruangvutilert P, Sutantawibul A, Sunsaneevithayakul P, Boriboonhirunsarn D, Chuenchom T. Accuracy of transvaginal

- ultrasound for the evaluation of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2004;87(1):47-52.
51. Sawicki W, Spiewankiewicz B, Stelmachow J, Cendrowski K. The value of ultrasonography in preoperative assessment of selected prognostic factors in endometrial cancer. *European journal of gynaecological oncology*. 2003;24(3-4):293-8.
  52. Szantho A, Szabo I, Csapo ZS, Balega J, Demeter A, Papp Z. Assessment of myometrial and cervical invasion of endometrial cancer by transvaginal sonography. *European journal of gynaecological oncology*. 2001;22(3):209-12.
  53. Hardesty LA, Sumkin JH, Nath ME, Edwards RP, Price FV, Chang TS, et al. Use of preoperative MR imaging in the management of endometrial carcinoma: cost analysis. *Radiology*. 2000;215(1):45-9.
  54. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology*. 1999;212(3):711-8.
  55. Frei KA, Kinkel K. Staging endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2001;13(6):850-5.
  56. Beddy P, Moyle P, Kataoka M, Yamamoto AK, Joubert I, Lomas D, et al. Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2012;262(2):530-7.
  57. Wu LM, Xu JR, Gu HY, Hua J, Haacke EM, Hu J. Predictive value of T2-weighted imaging and contrast-enhanced MR imaging in assessing myometrial invasion in endometrial cancer: a pooled analysis of prospective studies. *European radiology*. 2013;23(2):435-49.
  58. Levy A, Medjhouli A, Caramella C, Zareski E, Berges O, Chargari C, et al. Interest of diffusion-weighted echo-planar MR imaging and apparent diffusion coefficient mapping in gynecological malignancies: a review. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2011;33(5):1020-7.
  59. Andreano A, Rechichi G, Rebori P, Sironi S, Valsecchi MG, Galimberti S. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *European radiology*. 2014;24(6):1327-38.
  60. Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Y, Zaloudek C, Hricak H. Prediction of deep myometrial invasion in patients with endometrial cancer: clinical utility of contrast-enhanced MR imaging-a meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology*. 2000;216(2):444-9.
  61. Barwick TD, Rockall AG, Barton DP, Sohaib SA. Imaging of endometrial adenocarcinoma. *Clinical radiology*. 2006;61(7):545-55.
  62. Duncan KA, Drinkwater KJ, Frost C, Remedios D, Barter S. Staging cancer of the uterus: a national audit of MRI accuracy. *Clinical radiology*. 2012;67(6):523-30.
  63. Kinkel K, Forstner R, Danza FM, Oleaga L, Cunha TM, Bergman A, et al. Staging of endometrial cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Imaging. *European radiology*. 2009;19(7):1565-74.

64. Manfredi R, Mirk P, Maresca G, Margariti PA, Testa A, Zannoni GF, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology*. 2004;231(2):372-8.
65. Mitamura T, Watari H, Todo Y, Kato T, Konno Y, Hosaka M, et al. Lymphadenectomy can be omitted for low-risk endometrial cancer based on preoperative assessments. *Journal of gynecologic oncology*. 2014;25(4):301-5.
66. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*. 2010;375(9721):1165-72.
67. Berman ML, Ballon SC, Lagasse LD, Watring WG. Prognosis and treatment of endometrial cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1980;136(5):679-88.
68. Sayin NC, Varol FG, Yuce MA, Kaplan P, Ahmet N, Sut N, et al. Do routine preoperative imaging techniques facilitate the operation in endometrial cancer? *Archives of gynecology and obstetrics*. 2009;280(2):211-5.
69. Bansal N, Herzog TJ, Brunner-Brown A, Wethington SL, Cohen CJ, Burke WM, et al. The utility and cost effectiveness of preoperative computed tomography for patients with uterine malignancies. *Gynecologic oncology*. 2008;111(2):208-12.
70. Basu S, Li G, Alavi A. PET and PET-CT imaging of gynecological malignancies: present role and future promise. *Expert review of anticancer therapy*. 2009;9(1):75-96.
71. Kakhki VR, Shahriari S, Treglia G, Hasanzadeh M, Zakavi SR, Yousefi Z, et al. Diagnostic performance of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for detection of primary lesion and staging of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(9):1536-43.
72. Park JY, Kim EN, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecologic oncology*. 2008;108(3):486-92.
73. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Sugimura K. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer. *European radiology*. 2009;19(6):1529-36.
74. Beddy P, O'Neill AC, Yamamoto AK, Addley HC, Reinhold C, Sala E. FIGO staging system for endometrial cancer: added benefits of MR imaging. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2012;32(1):241-54.
75. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, Mitchell DG, Reinhold C. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. *Radiology*. 2013;266(3):717-40.
76. Dijkhuizen FP, Mol BW, Broilmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial

- carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer*. 2000;89(8):1765-72.
77. Alfhaily F, Ewies AA. The first-line investigation of postmenopausal bleeding: transvaginal ultrasound scanning and endometrial biopsy may be enough. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(5):892-5.
  78. Symonds I. Ultrasound, hysteroscopy and endometrial biopsy in the investigation of endometrial cancer. *Reviews in Gynecol Practice* 2003;3:11-15. .
  79. Symonds I. Ultrasound, hysteroscopy and endometrial biopsy in the investigation of endometrial cancer. *Reviews in Gynecol Practice* 2003;3:11-15.
  80. van Dongen H, de Kroon CD, Jacomi CE et al. Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding:a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2007;114:664-75.
  81. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (eds): WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. IARC, 2014. ISBN 978-92-832-2435-8.
  82. Rosai J (ed): Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Ninth Edition, Mosby, 2004. ISBN 13: 978-0-323-01342-0.
  83. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(6):874-81.
  84. Chiang S, Soslow RA. Updates in diagnostic immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Seminars in diagnostic pathology*. 2014;31(3):205-15.
  85. Bartosch C, Manuel Lopes J, Oliva E. Endometrial carcinomas: a review emphasizing overlapping and distinctive morphological and immunohistochemical features. *Advances in anatomic pathology*. 2011;18(6):415-37.
  86. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2009;105(2):109.
  87. Sorbe B. Predictive and prognostic factors in definition of risk groups in endometrial carcinoma. *ISRN obstetrics and gynecology*. 2012;2012:325790.
  88. Suehiro Y, Okada T, Okada T, Anno K, Okayama N, Ueno K, et al. Aneuploidy predicts outcome in patients with endometrial carcinoma and is related to lack of CDH13 hypermethylation. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(11):3354-61.
  89. Larson DM, Berg R, Shaw G, Krawisz BR. Prognostic significance of DNA ploidy in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 1999;74(3):356-60.
  90. Njolstad TS, Trovik J, Hveem TS, Kjaereng ML, Kildal W, Pradhan M, et al. DNA ploidy in curettage specimens identifies high-risk patients and lymph node metastasis in endometrial cancer. *British journal of cancer*. 2015;112(10):1656-64.



91. Pradhan M, Davidson B, Abeler VM, Danielsen HE, Trope CG, Kristensen GB, et al. DNA ploidy may be a prognostic marker in stage I and II serous adenocarcinoma of the endometrium. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2012;461(3):291-8.
92. Green RW, Engblom S, Baldetorp B, Hartman L, Masback A, Bjurberg M. Cell proliferation, measured as flow cytometric S-phase fraction, is a strong prognostic indicator in FIGO stage I endometrioid endometrial carcinoma: a population-based study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2015;94(10):1064-73.
93. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, Chen L, Teng NN, Longacre TA, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *British journal of cancer*. 2006;94(5):642-6.
94. Amant F, Cadron I, Fuso L, Berteloot P, de Jonge E, Jacomen G, et al. Endometrial carcinosarcomas have a different prognosis and pattern of spread compared to high-risk epithelial endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;98(2):274-80.
95. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 1991;40(1):55-65.
96. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2006;95 Suppl 1:S105-43.
97. Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, Levine DA, Sonoda Y, Alektiar K, et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2008;18(2):269-73.
98. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet*. 2000;355(9213):1404-11.
99. Briet JM, Hollema H, Reesink N, Aalders JG, Mourits MJ, ten Hoor KA, et al. Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;96(3):799-804.
100. Nofech-Mozes S, Ackerman I, Ghorab Z, Ismiil N, Thomas G, Covens A, et al. Lymphovascular invasion is a significant predictor for distant recurrence in patients with early-stage endometrial endometrioid adenocarcinoma. *American journal of clinical pathology*. 2008;129(6):912-7.
101. Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, et al. Outcome of high-risk stage IC,

- grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(7):1234-41.
102. Feltmate CM, Duska LR, Chang Y, Flynn CE, Nikrui N, Kiggundu E, et al. Predictors of recurrence in surgical stage II endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic oncology*. 1999;73(3):407-11.
  103. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Human pathology*. 2004;35(6):649-62.
  104. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2002;84(3):437-42.
  105. Greven KM, Corn BW, Case D, Purser P, Lanciano RM. Which prognostic factors influence the outcome of patients with surgically staged endometrial cancer treated with adjuvant radiation? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997;39(2):413-8.
  106. Simpkins F, Papadia A, Kunos C, Michener C, Frasure H, AbuShahin F, et al. Patterns of recurrence in stage I endometrioid endometrial adenocarcinoma with lymphovascular space invasion. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(1):98-104.
  107. Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, Chmiel JS. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstetrics and gynecology*. 1987;70(2):216-9.
  108. Dai D, Wolf DM, Litman ES, White MJ, Leslie KK. Progesterone inhibits human endometrial cancer cell growth and invasiveness: down-regulation of cellular adhesion molecules through progesterone B receptors. *Cancer research*. 2002;62(3):881-6.
  109. Kohorn, E, *Glob. libr. women's med*, (ISSN: 1756-2228) 2012; DOI 10.3843/GLOWM.10240.
  110. Skov BG, Broholm H, Engel U, Franzmann MB, Nielsen AL, Lauritzen AF, et al. Comparison of the reproducibility of the WHO classifications of 1975 and 1994 of endometrial hyperplasia. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 1997;16(1):33-7.
  111. Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, Abeler V, Duvillard P, Muller-Holzner E, et al. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. *The American journal of surgical pathology*. 1999;23(9):1102-8.
  112. Lacey JV, Jr., Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas*. 2009;63(1):39-44.
  113. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56(2):403-12.
  114. Laurelli G, Di Vagno G, Scaffa C, Losito S, Del Giudice M, Greggi S. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study. *Gynecologic oncology*. 2011;120(1):43-6.
  115. Edris F, Vilos GA, Al-Mubarak A, Ettler HC, Hollett-Caines J, Abu-Rafea B. Resectoscopic surgery may be an alternative to hysterectomy

- in high-risk women with atypical endometrial hyperplasia. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2007;14(1):68-73.
116. Gadducci A, Spirito N, Baroni E, Tana R, Genazzani AR. The fertility-sparing treatment in patients with endometrial atypical hyperplasia and early endometrial cancer: a debated therapeutic option. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2009;25(10):683-91.
  117. Horvath LE, Yordan E, Malhotra D, Leyva I, Bortel K, Schalk D, et al. Multidisciplinary care in the oncology setting: historical perspective and data from lung and gynecology multidisciplinary clinics. *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology*. 2010;6(6):e21-6.
  118. Gatliffe TA, Coleman RL. Tumor board: more than treatment planning--a 1-year prospective survey. *Journal of cancer education : the official journal of the American Association for Cancer Education*. 2008;23(4):235-7.
  119. Greer HO, Frederick PJ, Falls NM, Tapley EB, Samples KL, Kimball KJ, et al. Impact of a weekly multidisciplinary tumor board conference on the management of women with gynecologic malignancies. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010;20(8):1321-5.
  120. Lamb BW, Brown KF, Nagpal K, Vincent C, Green JS, Sevdalis N. Quality of care management decisions by multidisciplinary cancer teams: a systematic review. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(8):2116-25.
  121. Lamb BW, Green JS, Benn J, Brown KF, Vincent CA, Sevdalis N. Improving decision making in multidisciplinary tumor boards: prospective longitudinal evaluation of a multicomponent intervention for 1,421 patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;217(3):412-20.
  122. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, ter Brugge HG, van der Sijde R, Paulsen L, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(8):763-71.
  123. Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, Spirtos NM, Rotmensch J, Cella D. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(32):5337-42.
  124. Palomba S, Falbo A, Russo T, Zullo F. Updating of a recent meta-analysis of randomized controlled trials to assess the safety and the efficacy of the laparoscopic surgery for treating early stage endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2009;114(1):135-6.
  125. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(7):695-700.

126. Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L, Shafer A, Ridgway M, Skinner EN, et al. A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: robotic assistance, laparoscopy, laparotomy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(4):360 e1-9.
127. Seamon LG, Cohn DE, Richardson DL, Valmadre S, Carlson MJ, Phillips GS, et al. Robotic hysterectomy and pelvic-aortic lymphadenectomy for endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2008;112(6):1207-13.
128. Gehrig PA, Cantrell LA, Shafer A, Abaid LN, Mendivil A, Boggess JF. What is the optimal minimally invasive surgical procedure for endometrial cancer staging in the obese and morbidly obese woman? *Gynecologic oncology*. 2008;111(1):41-5.
129. Tinelli R, Litta P, Meir Y, Surico D, Leo L, Fusco A, et al. Advantages of laparoscopy versus laparotomy in extremely obese women (BMI>35) with early-stage endometrial cancer: a multicenter study. *Anticancer research*. 2014;34(5):2497-502.
130. Farthing A, Chatterjee J, Joglekar-Pai P, Dorney E, Ghaem-Maghamsi S. Total laparoscopic hysterectomy for early stage endometrial cancer in obese and morbidly obese women. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2012;32(6):580-4.
131. Helm CW, Arumugam C, Gordinier ME, Metzinger DS, Pan J, Rai SN. Laparoscopic surgery for endometrial cancer: increasing body mass index does not impact postoperative complications. *Journal of gynecologic oncology*. 2011;22(3):168-76.
132. Kucera H, Knocke TH, Kucera E, Potter R. Treatment of endometrial carcinoma with high-dose-rate brachytherapy alone in medically inoperable stage I patients. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1998;77(10):1008-12.
133. Nguyen C, Souhami L, Roman TN, Clark BG. High-dose-rate brachytherapy as the primary treatment of medically inoperable stage I-II endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1995;59(3):370-5.
134. Nguyen TV, Peterit DG. High-dose-rate brachytherapy for medically inoperable stage I endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 1998;71(2):196-203.
135. The GEC ESTRO handbook of brachytherapy 2002. Ed: Gerbault A, Pötter R, Mazon JJ, van Limbergen E. ISBN 90-804532-6.
136. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstetrics and gynecology*. 1980;56(4):419-27.
137. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2004;92(3):744-51.
138. Group AES, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised

- trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9658):137-46.
139. Martinez AA, Weiner S, Podratz K, Armin AR, Stromberg JS, Stanhope R, et al. Improved outcome at 10 years for serous-papillary/clear cell or high-risk endometrial cancer patients treated by adjuvant high-dose whole abdomino-pelvic irradiation. *Gynecologic oncology*. 2003;90(3):537-46.
  140. Kong A, Simera I, Collingwood M, Williams C, Kitchener H, Cochrane Gynaecological Cancer G. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007;18(10):1595-604.
  141. Nout RA, van de Poll-Franse LV, Lybeert ML, Warlam-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(13):1692-700.
  142. Onsrud M, Cvancarova M, Hellebust TP, Trope CG, Kristensen GB, Lindemann K. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(31):3951-6.
  143. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9717):816-23.
  144. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, Warlam-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;81(4):e631-8.
  145. Ortoft G, Hansen ES, Bertelsen K. Omitting adjuvant radiotherapy in endometrial cancer increases the rate of locoregional recurrences but has no effect on long-term survival: the Danish Endometrial Cancer Study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(8):1429-37.
  146. Small W, Jr., Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, De Los Santos J, Gaffney D, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;71(2):428-34.
  147. Lin LL, Grigsby PW, Powell MA, Mutch DG. Definitive radiotherapy in the management of isolated vaginal recurrences of endometrial cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;63(2):500-4.
  148. Huh WK, Straughn JM, Jr., Mariani A, Podratz KC, Havrilesky LJ, Alvarez-Secord A, et al. Salvage of isolated vaginal recurrences in women with surgical stage I endometrial cancer: a multiinstitutional experience. *International journal of gynecological cancer : official*

- journal of the International Gynecological Cancer Society. 2007;17(4):886-9.
149. Poulsen HK, Jacobsen M, Bertelsen K et al. Adjuvant radiation therapy is not necessary in the management of endometrial carcinoma stage I, low-risk cases. *Int J Gynecol Cancer* 1996;6:38.
  150. Hogberg T, Fredstorp-Lidebring M, Alm P, Baldetorp B, Larsson G, Ottosen C, et al. A prospective population-based management program including primary surgery and postoperative risk assessment by means of DNA ploidy and histopathology. Adjuvant radiotherapy is not necessary for the majority of patients with FIGO stage I-II endometrial cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2004;14(3):437-50.
  151. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Haddock MG, Keeney GL, Lesnick TG, et al. Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients. *Gynecologic oncology*. 2006;101(2):200-8.
  152. Rose PG, Cha SD, Tak WK, Fitzgerald T, Reale F, Hunter RE. Radiation therapy for surgically proven para-aortic node metastasis in endometrial carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1992;24(2):229-33.
  153. Corn BW, Lanciano RM, Greven KM, Schultz DJ, Reisinger SA, Stafford PM, et al. Endometrial cancer with para-aortic adenopathy: patterns of failure and opportunities for cure. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1992;24(2):223-7.
  154. Vandepuit I, Van Calster B, Capoen A, Leunen K, Berteloot P, Neven P, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in patients with serous endometrial cancer with transperitoneal spread (stage IV): a new preferred treatment? *British journal of cancer*. 2009;101(2):244-9.
  155. Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(10):CD003175.
  156. Hogberg T, Rosenberg P, Kristensen G. et al. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT)+/- chemotherapy (CT) in early-stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991). *J Clin Oncol* 2007;25:5503.
  157. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *European journal of cancer*. 2010;46(13):2422-31.
  158. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer (Review). *The Cochrane Library* 2014, Issue 5.
  159. Miller D, et al. Randomized phase III non-inferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology group study. SGO 2012; Late-Breaking Abstract 1.
  160. Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, Greer B, McMeekin DS, Rose PG, et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of*

- clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(16):2259-65.
161. Lorusso D: J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 5502).
  162. Alvarez EA, Brady WE, Walker JL, Rotmensch J, Zhou XC, Kendrick JE, et al. Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2013;129(1):22-7.
  163. Marin-Hirsch P, Jarvis G, Kitchener H, et al. Progestins for endometrial cancer (Review) *The Cochrane library* 2009, Issue 1.
  164. Kokka F, Brockbank E, Oram D, et al. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer (Review) *The Cochrane Library* 2010 Issue 1.
  165. Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, Bell J, Mannel RS, Gynecologic Oncology Group S. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(4):587-92.
  166. Biglia N, Bounous VE, Sgro LG, D'Alonzo M, Gallo M. Treatment of climacteric symptoms in survivors of gynaecological cancer. *Maturitas*. 2015;82(3):296-8.
  167. Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *European journal of cancer*. 2014;50(9):1628-37.
  168. Marnitz S, Kohler C. Current therapy of patients with endometrial carcinoma. A critical review. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2012;188(1):12-20.
  169. Morley GW, Hopkins MP, Lindenauer SM, Roberts JA. Pelvic exenteration, University of Michigan: 100 patients at 5 years. *Obstetrics and gynecology*. 1989;74(6):934-43.
  170. Barakat RR, Goldman NA, Patel DA, Venkatraman ES, Curtin JP. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 1999;75(1):99-102.
  171. Scarabelli C, Campagnutta E, Giorda G, DePiero G, Sopracordevole F, Quaranta M, et al. Maximal cytoreductive surgery as a reasonable therapeutic alternative for recurrent endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1998;70(1):90-3.
  172. Bristow RE, Santillan A, Zahurak ML, Gardner GJ, Giuntoli RL, 2nd, Armstrong DK. Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2006;103(1):281-7.
  173. Dowdy SC, Mariani A, Cliby WA, Haddock MG, Petersen IA, Sim FH, et al. Radical pelvic resection and intraoperative radiation therapy for recurrent endometrial cancer: technique and analysis of outcomes. *Gynecologic oncology*. 2006;101(2):280-6.
  174. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecologic oncology*. 2003;89(2):201-9.
  175. Nout RA, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, et al. Quality of life after pelvic

- radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(21):3547-56.
176. Dunberger G, Lind H, Steineck G, Waldenstrom AC, Nyberg T, Al-Abany M, et al. Self-reported symptoms of faecal incontinence among long-term gynaecological cancer survivors and population-based controls. *European journal of cancer*. 2010;46(3):606-15.
  177. [www.swepos.se](http://www.swepos.se).
  178. Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering ([www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se)).
  179. Tada H, Teramukai S, Fukushima M, Sasaki H. Risk factors for lower limb lymphedema after lymph node dissection in patients with ovarian and uterine carcinoma. *BMC cancer*. 2009;9:47.
  180. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U, Nakatani M, et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecologic oncology*. 2010;119(1):60-4.
  181. Konno Y, Todo Y, Minobe S, Kato H, Okamoto K, Sudo S, et al. A retrospective analysis of postoperative complications with or without para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011;21(2):385-90.
  182. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(23):1707-16.
  183. group As, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009;373(9658):125-36.
  184. Vaginal dilator therapy for woman receiving pelvic radiotherapy. Miles T, Johnson N. *Cochrane Database Sys Reviews* 2010.
  185. Baekelandt MM, Castiglione M, Group EGW. Endometrial carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19 Suppl 2:ii19-20.
  186. National Comprehensive Cancer network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. V.1.2010. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
  187. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecologic oncology*. 2006;101(3):520-9.
  188. Lajer H, Jensen MB, Kilsmark J, Albaek J, Svane D, Mirza MR, et al. The value of gynecologic cancer follow-up: evidence-based ignorance? *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010;20(8):1307-20.
  189. Smith CJ, Heeren M, Nicklin JL, Perrin LC, Land R, Crandon AJ, et al. Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer. *Gynecologic oncology*. 2007;107(1):124-9.



## 23. VÅRDPROGRAMGRUPPEN

### 23.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Deltagarna i vårdprogramgruppen representerar gynekologisk tumörkirurgi, bild- och funktionsmedicin, gynekologisk onkologi, cytologi och patologi, och har en gedigen klinisk och vetenskaplig erfarenhet. Deltagare med omvårdnadskompetens samt en patientrepresentant har också ingått i gruppen. Samtliga sjukvårdsregioner har varit representerade.

### 23.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Per Rosenberg, ordförande, med. dr, överläkare, Universitetssjukhuset i Linköping, onkologiska kliniken

Kristina Aglund	Överläkare, Onkologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus
Julia Bak	Överläkare, klinisk patologi, Universitetssjukhuset i Linköping
Maria Bjurberg	Med dr, överläkare, VO onkologi och strålningsfysik, SUS/Lund
Elisabeth Epstein	Docent, överläkare, Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset (Gynekolog, ultraljudsspecialist)
Henrik Falkoner	Docent, överläkare, Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset
Preben Kjölhede	Professor, överläkare, Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset Linköping
Henrik Leonhardt	Med dr, överläkare, Buk-Kärlsektionen, Radiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/SU, Göteborg
Caroline Lundgren	Med dr, överläkare, Sektionen för Bröst och Gynekologisk cancer samt Sarkom, Radiumhemmet Karolinska Universitetssjukhuset
Britt-Marie Moberg	Patientföreträdare
Anna Måsbäck	Med dr, Överläkare, Klinisk Patologi i Lund, Labmedicin Skåne
Janusz Marcickiewicz	Med dr, Överläkare, Hallandssjukhus
Jan Persson	Överläkare, Docent, Kvinnokliniken, SUS/Lund
Katarina Shanbhag	Onkologisjuksköterska, Kontaktsjuksköterska, NUS, Cancercentrum, Onkologmottagningen, Umeå
Bengt Tholander	Överläkare Med. dr. Ansvar gynekologisk onkologi, Onkologikliniken, Akademiska sjukhuset Uppsala
Boel Söderén	Med dr, Överläkare, Röntgenkliniken Solna, Karolinska Universitetssjukhuset

### 23.3 Adjungerade författare

Susanne Malander	Med dr, Överläkare, VO onkologi och strålningsfysik, SUS/Lund
Thomas Högberg	Docent, Lund

#### **Stödjande RCC**

Malin Samuelsson	Vårdutvecklare vård, RCC Väst
Susanne Amsler Nordin	Administrativ koordinator, RCC Väst
Christian Staf	Statistiker, RCC Väst

### 23.4 Jäv och andra bindningar

Medlemmarna har inte, under den tid revisionen av detta vårdprogram ägt rum, haft några uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior på medlemmarnas jävsdeklarationer kan erhållas från RCC i västra regionen.

ARBETSMATERIAL

## BILAGA 1 DIAGNOSTISK TILLFÖRLITLIGHET

Tabell 1. Diagnostisk tillförlitlighet av transvaginalt ultraljud (TVS) vid bedömning av djup myometriinvasion och cervixstromainvasion

<b>Detektion av djup myometriinvasion</b>						
Författare	År	Antal			Positiv	Negativ
		kvinnor	Sensitivitet	Specificitet	LR	LR
Fishman, A.	2000	91	88%	83%	5,2	0,14
Ruangvutilert, P.	2004	111	69%	71%	2,4	0,44
Szantho, A.	2001	52	86%	90%	8,6	0,16
Savelli, L.	2008	74	84%	83%	4,9	0,19
Ozdemir, S.	2009	64	85%	75%	3,4	0,2
Alcazar, J.L.	2009	96	93%	82%	5,2	0,09
Akbayir, O.	2011	298	68%	82%	3,8	0,39
Mascillini, F.	2013	144	77%	81%	4,1	0,28
Jantarsaengaram, S.	2013	60	100%	90%	10	0
Ørtoft, G.	2013	156	77%	72%	2,8	0,32
Antonsen, S.L.	2013	123	69%	74%	2,7	0,42

<b>Detektion av cervixstromainvasion</b>						
Författare	År	Antal			Positiv	Negativ
		kvinnor	Sensitivitet	Specificitet	LR	LR
Sawicki, W.	2003	90	86%	85%	5,7	0,16
Savelli, L.	2008	74	93%	92%	11,6	0,08
Cincinelli, E.	2008	100	53%	82%	2,9	0,57
Celic, C.	2010	64	88%	92%	11	0,13
Akbayir, O.	2011	298	77%	99%	77	0,23
Mascillini, F.	2013	144	63%	93%	9	0,4
Jantarsaengaram, S.	2013	60	100%	86%	7,1	0,0
Ørtoft, G.	2013	156	38%	89%	3,5	0,7
Antonsen, S.L.	2013	123	19%	94%	3,2	0,9

LR = likelihood ratio

Positiv likelihood ratio beräknad = sensitivitet / 1-specificitet

Negativ likelihood ratio beräknad = 1-sensitivitet / specificitet

Tabell 2. Jämförande studier för TVS och MRT vid diagnostik av djup myometriinvasion och cervixstromainvasion

<b>Detektion av djup myometriinvasion</b>			<b>TVS</b>		<b>MRT</b>		
Författare	år	n=	sensitivitet	specificitet	sensitivitet	specificitet	p=
Savelli, L.	2008	74	84%	83%	84%	81%	NS
Ozdemir, S.	2009	64	85%	75%	85%	79%	NS
Ørtoft, G.	2013	156	77%	72%	80%	83%	*
Antonsen, S.L.	2013	123	69%	74%	89%	57%	**

<b>Detektion av cervixstromainvasion</b>			<b>TVS</b>		<b>MRT</b>		
Författare	år	n=	sensitivitet	specificitet	sensitivitet	specificitet	p=
Savelli, L.	2008	74	93%	92%	79%	87%	***
Cincinelli, E.	2008	100	53%	82%	67%	95%	****
Celic, C.	2010	64	88%	92%	88%	94%	NS
Ørtoft, G	2013	156	38%	89%	54%	91%	NS
Antonsen, S.L.	2013	123	19%	94%	27%	94%	NS

NS = inte signifikant

\*MRT hade signifikant högre specificitet ( $p < 0,05$ ) än TVS

\*\*MRT hade signifikant lägre specificitet men högre sensitivitet än TVS

\*\*\*TVS hade signifikant högre Area Under the Curve (AUC) och bättre agreement än MRT (AUC: 0,85 vs 0,74,  $p < 0,001$ , and Cohen's kappa 0,76 vs 0,57,  $p < 0,001$ )

\*\*\*\*MRT hade signifikant högre sensitivitet ( $p < 0,001$ ) och specificitet ( $p < 0,001$ ) än TVS

## BILAGA 2 KLINISK STADIEINDELNING ENLIGT FIGO 1971

<b>Stadium I</b>	<b>Tumör i corpus uteri</b>
Stadium Ia	Sondmått ≤ 8 cm
Stadium Ib	Sondmått > 8 cm
<b>Stadium II</b>	<b>Tumörväxt i cervix</b>
<b>Stadium III</b>	<b>Tumören har invaderat utanför uterus men inte utanför bäckenet</b>
<b>Stadium IV</b>	<b>Tumörutbredning utanför bäckenet eller tumörens engagemang av blåslemhinnan eller rektalslemhinnan (mukosan)</b>
Stadium IVa	Överväxt på intilliggande organ som urinblåsa, rektum, sigmoideum eller tunntarm
Stadium IVb	Fjärrmetastaser

ARBETSMATERIAL

## BILAGA 3 TERMER OCH FÖRKORTNINGAR

BF	Bäckenfält
DT	Datortomografi
ERT	Extern strålbehandling
Gy	Gray
HRT	”hormonal replacemant therapy”
HDR	”High dose rate”
MDK	Multidisciplinär konferens
MRT	Magnetresonanstomografi
PET	Positronemissionstomografi
PMB	Post menopausal blödning
TVS	Transvaginalt ultraljud
SOE	Salpingooforektomi
SOEB	Bilateral salpingooforektomi
TP	paclitaxel och Karboplatin
FIGO	Klassificeringssystem för stadiindelning <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
MSI	Mikrosatellitinstabilitet
PMB	postmenopausal blödning

ARBETSMATERIAL



Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan ÅÅÅÅ-MM-DD.