

Nationellt Vårdprogram för Endometriecancer

Svenska Nationella Vårdprogramgruppen för Endometriecancer

Revision är planerad senast våren 2014

Regionalt cancercentrum väst
Västra Sjukvårdsregionen
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 GÖTEBORG

Tel 031-343 90 70

Fax 031-20 92 50

Mailadress: mail@oc.gu.se

Hemsida: www.cancercentrum.se/vast

Rapporter och vårdprogram kan laddas ner från
Regionalt cancercentrum väst hemsida www.cancercentrum.se/vast

© Regionalt cancercentrum väst, Västra sjukvårdsregionen

ISBN: 978-91-637-0321-8-4

Regionalt cancercentrum väst

Göteborg 2012

FÖRORD

Endometriecancer har, jämfört med de övriga gynekologiska maligniteterna en förhållandevis låg dödlighet framför allt på grund av tidig upptäckt. Utvecklingen går fort och under den senaste tiden har mycket ny kunskap om endometriecancer kommit fram samtidigt som det finns relativt stora regionala skillnader avseende omhändertagande av kvinnor som drabbats av sjukdomen.

Huvudsyftet med detta nationella vårdprogram för endometriecancer är att det ska användas som ett dokument med principer för behandling av endometriecancer baserad på bästa möjliga evidens. Inom flera områden finns fortfarande betydande vetenskapliga kunskapsluckor vilket innebär vissa rekommendationer vilar på svag evidens. Dokumentet skall därför också ses som en sammanfattning av kunskapsläget 2011.

Tillämpningen av dessa rekommendationer kan variera lokalt och regleras av de regionala vårdprogrammen. Bakgrunden till detta är att det kan finnas olika geografiska och andra förhållanden som medför behov av lokala tillämpningar. Samtidigt som vi är skyldiga att bedriva en likvärdig vård i hela landet.

Vårdprogramgruppen planerar att vi behov kontinuerligt bearbeta och uppdatera texten. Vårdprogramgruppen tar tacksamt emot fortlöpande synpunkter och kommentarer. En generell revision skall göras senast våren 2014.

Ett omvårdnadsprogram är under utarbetande men denna vårdprogramgrupp har bedömt det som angeläget att snarast publicera detta medicinska program. När omvårdnadsprogrammet är publicerat skall nätversionen länkas till detta.

Ett nationellt kvalitetsregister i gynekologisk onkologi startade 2008, och en nationell registrering av alla endometriecancerfall påbörjades januari 2010. Detta ger en möjlighet att kvalitetsgranska verksamheten i hela landet.

Arbetet utgår från professionen. På initiativ av de regionalt verksamhetsansvariga för gynekologisk onkologi inbjöds en onkolog- och kirurgrepresentant från samtliga sjukvårdsregioner i Sverige och utvalda experter som representerar inom vissa delområden till ett första konstituerande möte på Svenska Läkaresällskapet 20090213. Förankring av arbetet har skett hos verksamhetscheferna för landets kvinnokliniker i samband med SFOG's årsmöte 2009 och hos verksamhetscheferna för landets onkologiska kliniker vid nationellt onkologichefsmöte samma år.

För närvarande är de regionala representanterna:

Norra regionen:

Eva Lundin	Öl. Lab. För klinisk pat/cytol, Univ sjh, Umeå
Ulrika Ottander	Öl. Kvinnoklin, Univ sjh, Umeå
Karin Boman	Öl, lektor Onkol klin, Univ sjh. Umeå

Uppsala-Örebroregionen:

Erika Skyman	Öl. Avd för klin patologi, Univ sjh. Örebro
Margareta Lood	Öl. Kvinnoklin, Centralsjh. Karlstad
Bengt Sorbe	Öl, prof, Onkol klin. Univ sjh. Örebro
Bengt Tholander	Öl. med dr. Uppsala Akademiska Sjh. Uppsala

Stockholm-Gotlandsregionen:

Angelique Flöter Rådestad	Öl, med dr, kvinnoklin, Karolinska Univ sjh, Solna
Elisabeth Åvall-Lundqvist	Öl. prof, Onkol klin, Karolinska Univ sjh. Solna
Caroline Lundgren	Öl. med dr, Onkol klin, Karolinska Univ sjh. Solna

Sydöstra regionen:

Julia Bak	Öl. Avd för klin patol/cytol, Univ sjh, Linköping
Per Rosenberg	Öl. med dr. Onkologiska klin, Univ sjh, Linköping
Preben Kjölhede	Öl, docent, lektor. Kvinnoklin, Univ sjh, Linköping
Ulf Leandersson	Öl. Centrallas, Kalmar

Västra sjukvårdsregionen:

Janusz Marcickiewicz Öl. med dr, Kvinnoklin. Varbergs sjukhus
Shokoufeh Manouchehrpour Öl, Onk klin , Sahlgrenska univ sjh, Göteborg

Södra regionen:

Anna Måsbäck Öl, Pat cyt klin, Skånes univ. Sjh. Lund
Jan Persson Öl, docent, Kvinnoklin, Skånes univ. Sjh. Lund
Maria Bjurberg Öl, med dr, Skånes univ. Sjh. Lund

Styrgruppen har bestått av:

Kjell Bergfeldt,
Maria Bjurberg
Karin Boman
Caroline Lundgren
Shokoufeh Manouchehrpour
Janusz Marcickiewicz
Per Rosenberg (sammankallande)
Bengt Sorbe
Bengt Tholander
Elisabeth Åvall Lundqvist

Styrgruppen har också utgjort redaktionskommittée.

För redaktionskommittén

Per Rosenberg
Linköping november 2011

INNEHÅLL

Förord.....	3
Sammanfattande rekommendationer	6
Definition	12
Epidemiologi.....	12
Etiologi	12
Ärftlighet	14
Histopatologisk klassifikation och gradering.....	15
Stadieindelning.....	19
Prognostiska faktorer.....	20
Behandlingsprediktiva faktorer.....	23
Insamling av biologiskt material.....	23
Forskning och utveckling.....	24
Symtom	27
Endometriehyperplasi.....	27
Riskgruppsindelning vid stadium I.....	29
Diagnos och utredning.....	29
Bilddiagnostik	32
Primär kirurgi	34
Kirurgisk teknik	38
Strålbehandling.....	43
Kemoterapi.....	48
Endokrin terapi	51
Recidivbehandling	53
Fertilitetsbevarande behandling	55
Uppföljning	56
Kvalitetssäkring	58

SAMMANFATTANDE REKOMMENDATIONER

UTREDNING

Vid misstanke om endometriecancer bör transvaginalt ultraljud och endometriebiopsi/fraktionerad abrasio utföras. Vid oklart svar/kvarstående misstanke om endometriecancer eller fortsatta blödningar trots benignt PAD bör hysteroskopi med riktad provtagning ske.

Vid verifierad endometriecancer diagnos skall:

- CT buk och thorax utföras
- Om kliniskt uppenbart cervixengagemang även MR bäcken
- DNA ploidi bestämning på skrapmaterialet beställas

PRIMÄR BEHANDLING

Alla patienter som bedöms vara operabla bör genomgå primär operation utförd av van tumörkirurg.

Det fåtal patienter som inte bedöms kunna genomgå primär kirurgi ska diskuteras multidisciplinärt för ställningstagande till annan terapi. Om patienten är inoperabel p.g.a. interkurrent sjuklighet och har en endometriecancer som bedöms vara begränsad till uterus bör brachybehandling övervägas.

I första hand rekommenderas laparoskopiskt ingrepp omfattande:

- Hysterektomi + SOE bilat.
- Buksköljvätska ska tillvaratas för cytologi
- Buken ska alltid kartläggas och lymfkörtelstatus bedömas. Om metastasmissänkta körtlar skall dessa om möjligt avlägsnas med clipsmarkering av tagstället eller åtminstone biopsieras och clipsmarkeras. All makroskopisk tumör bör så långt möjligt avlägsnas.
- Om patienten tillhör den **preoperativa högriskgruppen** (icke endometrioid typ eller FIGO grad 3 eller är icke diploid) och preoperativ utredning inte talat för extrauterin spridning bör patienten genomgå adekvat pelvin och paraaortal (upp till njurkärnen) lymfkörtelutrymning. I detta vårdprogram definieras adekvat pelvin lymfkörtelutrymning som resektion av minst 10 körtlar i bäckent och adekvat paraaortal lymfkörtelutrymning som minst 5 utförskaffade paraaortala körtlar. Ingreppet förutsätter att patienten inte har kontraindikationer för kirurgi av denna omfattning. S.k. lymfkörtelsampling rekommenderas inte.
- Vid typ II histologi (serös, klarcellig) bör omentresektion utföras och peritoneala biopsier tas som vid ovarialcancerkirurgi
- Vid kliniskt uppenbart cervixengagemang av tumören rekommenderas radikal hysterektomi.
- Följande frågor till patologen ska finnas i PAD remissen:
 - Histologisk typ
 - FIGO grad
 - Myometrievinvasion
 - Tumörstorlek
 - Lymfovaskulär invasion
 - Cervikalt engagemang inklusive stromainvasion
 - Extrauterin spridning
 - Antal lymfkörtlar per station
 - Antal lymfkörtlar med metastaser
 - Periglandulär växt
 - DNA ploidi

KOMPLETTERANDE BEHANDLING

Postoperativ behandling är oftast adjuvant och patienten är opererad till makroskopisk tumörfrihet. Det bedöms föreligga tillräckligt starka evidens för att rekommendera adjuvant behandling till flera grupper men det fulla värdet av tilläggsbehandling är ofullständigt känt. Många med den aktuella diagnosen är äldre multisjuka kvinnor. Flera av nedanstående förslag innebär en intensiv behandling och det är viktigt att väga risk mot potentiell nytta i det enskilda fallet.

BEHANDLINGSREKOMENDATIONER

STADIUM I

Endometrioitt adenocarcinom

Kir stadiindelning (FIGO)	Grad	Ploidi	Behandling *
Lågrisk			
IA (ej körtelutrymd)	1-2	Diploid	-
Medelhög risk			
IA körtelutrymd	1-2	Aneuploid	-/HDR 3 Gy x 6
IA ej körtelutrymd	1-2	Aneuploid	-/HDR 3 Gy x 6
IA körtelutrymd	3	Diploid	-/HDR 3 Gy x 6
IA ej körtelutrymd	3	Diploid	-/HDR 3 Gy x 6
IB ej körtelutrymd	1-2	Diploid	-/HDR 3 Gy x 6
Hög risk			
IB körtelutrymd	3	Diploid	TP x 4 +/- HDR 3 Gy x 6
IB ej körtelutrymd	3	Diploid	TP x 4 + BF 45 Gy/1,8 Gy
IB körtelutrymd	1-2	Aneuploid	TP x 4 +/- HDR 3 Gy x 6
IB ej körtelutrymd	1-2	Aneuploid	TP x 4 + BF 45 Gy/1,8 Gy
IA-IB körtelutrymd	3	Aneuploid	TP x 4 +/- HDR 3 Gy x 6
IA-IB ej körtelutrymd	3	Aneuploid	TP x 4 + BF 45 Gy/1,8 Gy

Serös, klarcellig eller carcinosarkom

Kir stadiindelning (FIGO)	Grad	Ploidi	Behandling*
IA-B körtelutrymd	-	-	TP x 4 +/- HDR 3 Gy x 6
IA-B ej körtelutrymd	-	-	TP x 4 + BF 45 Gy/1,8 Gy

STADIUM II

Endometrioid, serös, klarcellig eller carcinosarkom

Kir stadiindelning (FIGO)	Grad	Ploidi	Behandling *
II körtelutrymd	-	-	TP x 4 + HDR 3 Gy x 6
II ej körtelutrymd	-	-	TP x 4 + BF 45 Gy/1,8 Gy + HDR 5 Gy x 2

STADIUM III

Endometrioid, serös, klarcellig eller carcinosarkom

Kir stadieindelning (FIGO)	Grad	Ploidi	Behandling *
IIIA	-	-	TP x 4 +/-BF 45 Gy/1,8 Gy
IIIB	-	-	TP x 4 + BF 45 Gy/1,8 Gy + HDR 5 Gy x 2 (om vaginal spridning)
IIIC1-2	-	-	TP x 4-6 + BF och para aortalt fält 45 Gy/1,8 Gy

*Vaginal brachy ges vanligtvis med HDR teknik, fler likvärdiga fraktioneringar används. Varje klinik bör välja att antingen ge eller avstå från brachybehandling (utom stadium II och IIIB med vaginal spridning där brachybehandling rekommenderas generellt)

TP= paklitaxel 175 mg/m² och karboplatin AUC5

BF=bäckenfält fler likvärdiga fraktioneringar såsom 46 Gy/2 Gy kan användas.

STADIUM IV SAMT STADIUM III MED KÄND KVARTUMÖR

Individuell behandling beroende på lokalisering och omfattning av fjärrmetastasering samt om det finns kvarvarande tumör efter kirurgi. Patienten bör diskuteras vid multidisciplinär konferens och kombinationer av radioterapi, kemoterapi och/eller hormonell behandling övervägas. Primär kemoterapi är vanligtvis TP x 6.

RECIDIVBEHANDLING

- Vid recidiv bör man i första hand utreda om kurativt syftande kirurgi eller strålbehandling är möjlig.
- Enbart kemoterapi eller hormonell behandling får i första hand betraktas som palliativ behandling.
- Som första linjens kemoterapi föreslås paklitaxel (175 mg/m²) och karboplatin (AUC 5) 6 kurer om patienten bedöms klara den behandlingen.
- I andra linjen kan man överväga liposomalt doxorubicin (40 mg/m²), doxorubicin (60 mg/m²) eller epirubicin (60 mg/m²). Observera maxdos 550 mg/m² för doxorubicin, och 1000 mg/m² epirubicin.
- Utöver dessa två linjers kemoterapi finns ingen evidens för nytta av ytterligare kemoterapi.
- Hormonell behandling kan framför allt vara av nytta vid högt differentierade, hormonreceptor positiva tumörer med spridning. I första hand föreslås medroxyprogesteronacetat 200mg x 1.

UPPFÖLJNING

Regelbunden uppföljning av endometrie-cancer patienter föreslås under 5 år

- Var 3:e-4:e månad upp till 2 år efter avslutad behandling
- 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 mm.

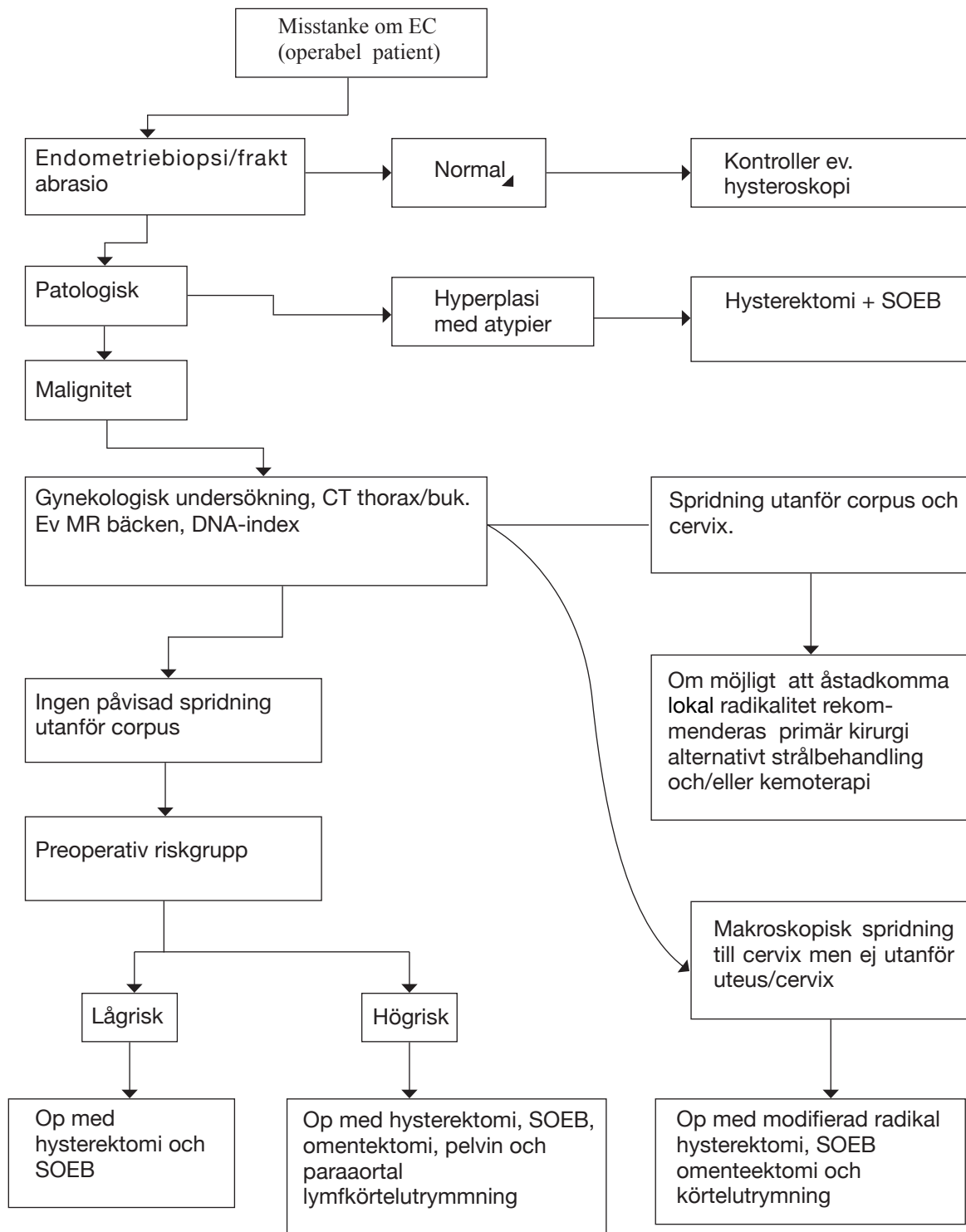
KVALITETSREGISTRERING

Det är väsentligt att alla kliniker/mottagningar som tar hand om endometrie-cancer patienter har rutiner för ifyllande av uppgifter till det svenska kvalitetsregistret för gynekologisk onkologi, <http://www.cancercentrum.se/INCA/> Varje patient ska registreras i med en blankett för:

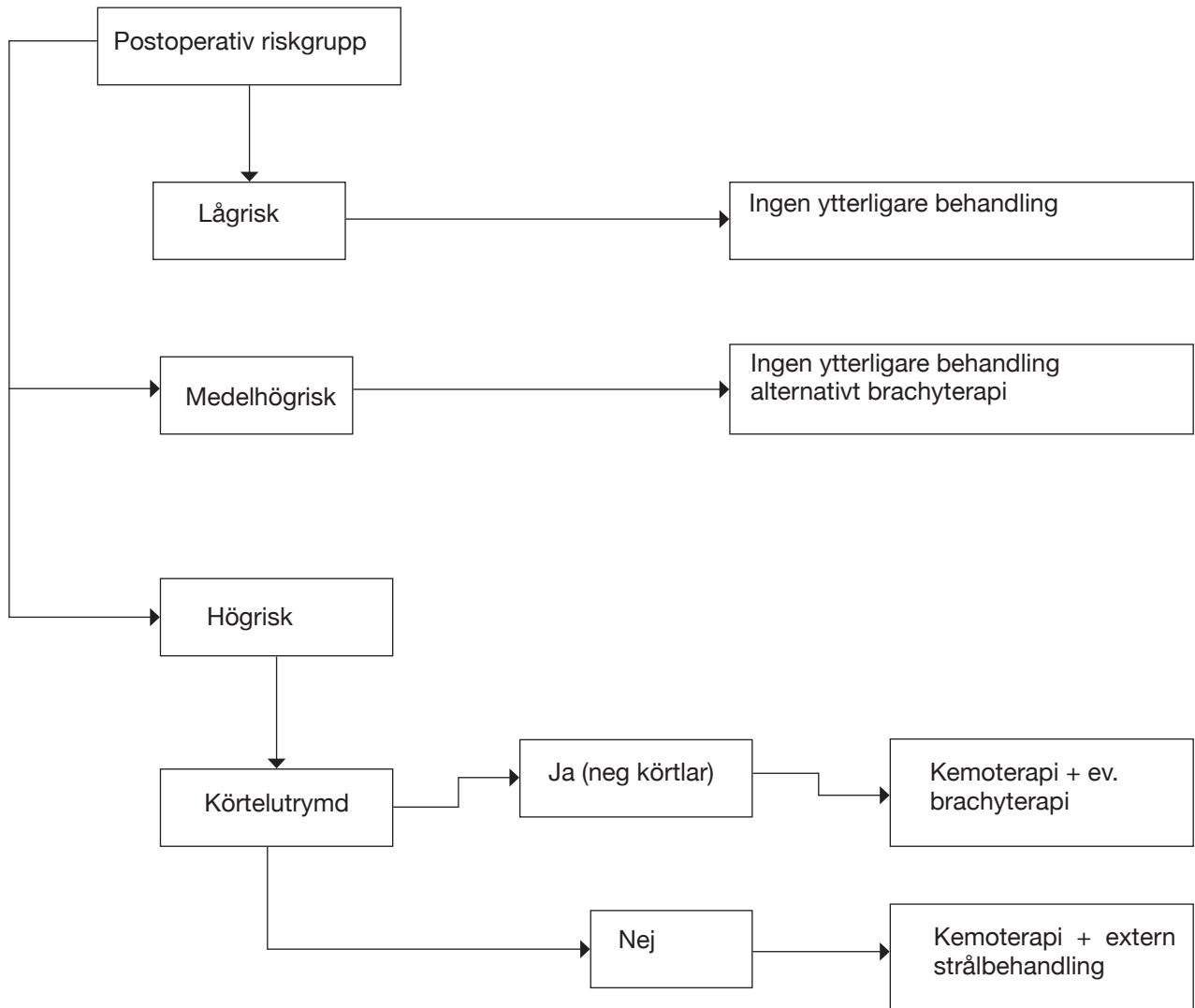
- Anmälan
- Kirurgisk behandling
- Avslutad primärbehandling
- Icke – kirurgisk recidivbehandling

Uppföljning (vid varje återbesök

Utredning - operation



Postoperativ behandling. Kirurgiskt stadium I



DEFINITION

Endometriecancer, som även ofta kallas corpuscancer, definieras som en malign tumör utgången från livmoderslemhinnan (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.

EPIDEMIOLOGI

Endometriecancer är vanligast i världens höginkomstländer. I Nordamerika och Nordeuropa, är endometriecancer den gynekologiska cancer som har högst incidens. Antalet insjuknade har ökat under de senaste decennierna och kan förklaras av riskfaktorerna ökad levnadsålder och tilltagande fetma.

I Sverige är endometriecancer den femte vanligaste cancersjukdomen och utgör 5,7 % av totala antalet cancerfall hos kvinnor. År 2007 fick 1369 kvinnor diagnosen corpuscancer. Medelåldern vid diagnos är 63 år, endast 10% av kvinnorna som drabbas är under 50 år. Två av 100 kvinnor utvecklar corpuscancer före 75-års ålder. Relativ 5-års överlevnad är 84%. År 2006 registrerades 148 dödsfall i sjukdomen (1).

ETIOLOGI

Endometriecancers utveckling/progression 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 oftast högt differentierade endometrioida typer, ytligt invasiva och hormonreceptorpositiva. Däremot anses Typ II tumörerna vara icke hormonberoende, hormonreceptornegativa och inkludera lågt differentierade endometrioida carcinom samt de ovanligare histologiska typerna: serösa, klarcells- och anaplastiska carcinom. Dessa patienter har sämre prognos. Genetiska skillnader mellan Typ I och II tumörerna anges i tabellen nedan (2). Se även stycket "Histopatologisk klassifikation och gradering"

Tabell 1

Genetisk förändring	Typ I cancer (%)	Typ II cancer (%)
PTEN inaktivering	50-80	10
K-ras mutation	15-30	0-5
B-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

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

Obesitas är en oberoende riskfaktor och i Västeuropa associerad med upp till 40 % av all endometriecancer (3). 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 "sex-hormone binding globin", SHBG, vilket leder till ökad mängd fritt östrogen.

Övervikt är således korrelerad till endometriecancer vilket har föranlett frågan om någon specifik riskfaktor finns i födan? Animaliskt fett har varit misstänkt med tanke på incidensspridningen. Olika studier har dock inte entydigt kunnat verifiera denna misstanke utan resultaten är motsägande (4-5).

P-piller och möjligen östrogenbehandling med kontinuerligt progesterontillägg, ökad paritet, rökning och fysisk aktivitet har en skyddande effekt (6)

Vid undersökning av nulliparitet som riskfaktor har man funnit en 3,5-faldig ökad risk för kvinnor som rapporterat ofrivillig infertilitet under en period av tre år eller längre (7). En annan studie visade en åttafaldig ökad risk för kvinnor som sökt p.g.a. infertilitet jmf med nullipara som inte ansett sig ha infertilitetsproblem (8). Associerade med infertilitet är också biologiska förändringar såsom anovulatoriska menstruationscykler som föranleder ett förlängt östrogenstryck utan tillräcklig progesteronproduktion samt höga serumkoncentrationer av androstendion. Även låga koncentrationer av SHBG kan vara av betydelse. Lägre koncentrationer SHBG har påvisats hos nullipara jmf med kvinnor som fött barn (9).

Flerföderskor som är något äldre vid första barnet, och därmed får en kortare premenopausal period, har en minskad risk för postmenopausal endometrie-cancer. Detta kan bero på progesteronets skyddande effekt (10).

Kvinnor som stått på kombinations p-piller har befunnits ha en halverad risk för endometrie-cancer jmf 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 (7,11).

Östrogenbehandling utan samtidigt gestagentillägg i mer än 5 år mer än 6-faldigar risken för endometrie-cancer och en förhöjd risk tycks finnas kvar mer än 10 år efter avslutad behandling (12, 13)

Tamoxifenbehandling ger också en riskökning som efter mer än 5-års behandling ligger i samma storleksordning som östrogenbehandling utan gestagen och de maligniteter som drabbar långtidsbehandlade patienter tycks vara av mer malign natur och mer avancerade vid diagnostillfället jämfört med icke tamoxifenanvändare. Den endometrie-cancerspecifika överlevnaden har rapporterats vara lägre jämfört med icke användare (14-16).

Patologiska tillstånd med hormonstörningar såsom PCO (polycystiska ovarialsyndromet) och östrogenproducerande tumörer (granulosa-tecacellstumörer) ger förhöjda koncentrationer av östrogen och därmed en ökad risk för endometrie-cancer.

Hereditär bakgrund är ovanlig, men finns. Se nedan.

REFERENSER (EPIDEMIOLOGI OCH ETIOLOGI)

1. Cancer i siffror 2009, Socialstyrelsen
2. Bansal 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
3. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, WolkA, Adami HO (2001). Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 91:421-430.
4. Potischman N, Swanson CA, Brinton LA, et al: Dietary associations in a case-control study of endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 1993;4:239-250.
5. Jain MG, Rohan TE, Howe GR, et al: A cohort study of nutritional factors and endometrial cancer. *Eur J Epidemiol* 2000;16:899-905.
6. Amant F, Moerman P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366:491-505
7. Henderson BE, Casagrande JT, Pike MC, et al. The epidemiology of endometrial cancer in young women. *Br J Cancer* 1983;47:749-756.
8. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al: Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: Results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1317-1325.
9. Bernstein L, Pike MC, Ross RK, et al: Estrogen and sex hormonebinding globulin levels in nulliparous and parous women. *J Natl Cancer Inst* 1985;74:741-745.
10. Hinkulu M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A (2002) Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: a population-based study in Finland. *Int J Cancer* 98:912-915).

11. 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;257:796-800.
12. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergström R, Lindgren A, Correia N, Persson I. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 199; 13:1131-1137
13. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 9470:1543-1551
14. Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JV, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994;343:448-452.
15. Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D, Hellberg P, Bourne T, Kreuzwieser E, Dören M, Rydh W, Rudenstam G, Granberg S. The endometrium in breast cancer patients on tamoxifen. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 4: 170-177
16. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Holleman H, Benraadt J, van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Comprehensive Cancer centres'ALERT Grup. Assessment of liver and endometrial Risk following Tamoxifen.* *Lancet* 2000; 9233: 881-887

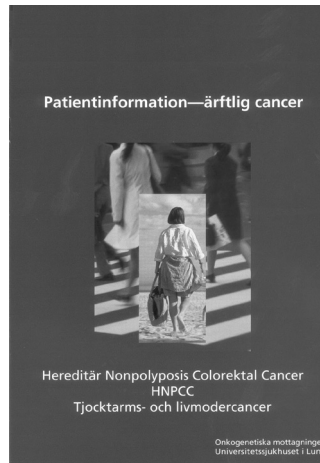
ÄRFTLIGHET

Flera av de riskfaktorer som identifierats för colorektalcancer ger även en ökad risk att drabbas av endometrie-cancer. Vid hereditär Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC) uppträder endometrie-cancer i ca hälften av familjerna. Detta medför också en cirka 10–15 % risk att drabbas av ovarialcancer, 2–4 % risk för urotelial cancer samt 2–4 % risk för tunntarmscancer (1) . HNPCC-tumörer orsakas av en felaktig DNA-reparation av typen MMR (Miss Match Repair). HNPCC är en autosomt dominant ärftlig sjukdom som beräknas drabba 1/1000 - 1/2000 individer. Syndromet (Lynch syndrom) orsakar 2–4 % av all colorektalcancer och 1–5 % av all endometrie-cancer. Den kumulativa risken för en kvinna med en HNPCC-orsakande mutation att drabbas av endometrie-cancer är 40–60 % (2) .

Uppföljningen av patienter med HNPCC är kostnadseffektiv och minskar risken för att drabbas av tumör samt förlänger den förväntade överlevnaden (3-5). Screeningen i dessa familjer omfattar alltid colorektala och gynekologiska tumörer. Profylaktisk hysterektomi och bilateral salpingo-oophorektomi kan övervägas hos postmenopausala kvinnor samt premenopausala kvinnor med mutation som avslutad familjebildning. I annat fall bör dessa kvinnor kontrolleras med årliga gynekologiska undersökningar med ultraljud och i förekommande fall endometriebiopsi.

Det är, med andra ord, viktigt att man vid anamnesupptagandet, hos en patient med endometrie-cancer, förhör sig om släkthistoria avseende framför allt colorektalcancer och endometrie-cancer. Om en sådan släkthistoria föreligger, eller om patienten insjuknat före 50-års ålder, bör patienten remitteras till onkogenetisk mottagning för vidare utredning.

För mer information, var god se det **Nationella vårdprogrammet för ärftlig tarmcancer** som för närvarande är under utformning



Patientinformation avseende HNPCC kan rekvideras från onkogenetiska mottagningen i Lund eller hämtas elektroniskt från Svensk förening för Medicinsk Genetik.

REFERENSER (ÄRFTLIGHET)

1. Aarnio, M., et al., Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer*, 1999. 81(2): p. 214-8.
2. Peltomäki, P. and H. Vasen, Mutations associated with HNPCC predisposition -- Update of ICG-HNPCC/INSiGHT mutation database. *Dis Markers*, 2004. 20(4-5): p. 269-76.
3. Vasen, H.F., et al., Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet*, 2007. 44(6): p. 353-62.
4. Lu, K.H., Hereditary gynecologic cancers: differential diagnosis, surveillance, management and surgical prophylaxis. *Fam Cancer*, 2007.
5. Koornstra, J.J., et al., Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol*, 2009. 10(4): p. 400-8

HISTOPATOLOGISK KLASSIFIKATION OCH GRADERING

ANVISNINGAR FÖR PROVTAGARENS HANTERING AV PROVET

Vissa preparat skickas färskt för speciellt omhändertagande enligt lokala instruktioner men vanligtvis skickas materialet i 4 % buffrad formaldehydlösning. För optimal fixering skall formaldehydmängden vara 10 x preparatmängden och vid hysterektomi skall kaviteten vara åtkomlig (enligt överenskommelse, vanligen uppklippt i framväggen). Eventuella avvikelser från gängse hantering skall noteras på medsänd remiss. Alternativt kan fixering av corpuskaviteten ske med cirkulerande formalin via pump. Mycket små eller smala px-bitar kan läggas på filterpapper, eventuellt i erytrosinfärgad formalin, för optimalt identifiering och orientering vid paraffinbäddning. Preparatburken skall vara märkt med patientens namn och personnummer, samt numrering eller annan identifiering om flera preparat/burkar skickas. Om remissen skickas elektroniskt skall det finnas identifieringsnummer, som kopplar remiss till rätt preparatburkar. Markera eventuellt speciella frågeställningar.

ANAMNESTISK REMISSINFORMATION

Remiss - anamnesen skall innehålla:

- Identifiering - patientens namn och personnummer
- Preoperativ diagnos och frågeställning med adekvat anamnestisk information - sjukhistoria, hereditet, hormonstatus, hormonterapi eller annan behandling, rtg-fynd, relevanta laboratoriedata
- 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.
- Ev. önskemål om svarsdag.

Information i remissens svarsdel avseende hysterektomipreparat skall alltid innehålla uppgift om:

- histologisk klassifikation (tumörtyp)
- infiltrationsdjup i myometriet
- differentieringsgrad enl. FIGO vid endometrioida/mucinösa tumörer
- engagemang av cervixstroma eller mukosa
- tumörlokalisering
- uppenbar kärlinväxt vid rutinhistologi, eller ej
- spridning till övriga organ
- antal tagna lymfkörtlar och antal med metastaser, specificerat per lokalisering.

Endometrie-cancer skall klassificeras enligt WHO 2003 (1). Den vanligaste histologiska typen i endometriet är adenocarcinom. Endometriehyperplasi med atypi, framförallt den komplexa typen kan om obehandlad utvecklas till adenocarcinom i ca 30 % av fallen. PTEN-mutationer anses vara en tidig händelse vid utveckling till högt differentierad endometrie-cancer och förekommer i 55 % vid hyperplasi och i 85 % av carcinomen.

Graden av histologisk differentiering av adenocarcinom är en av de viktigaste prognostiska faktorerna och skall anges enligt FIGO-systemet:

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

Grad 1, 2 och 3 tumörer utgör ca 50 %, 35 % respektive 15 % av de endometrioida och mucinösa adenocarcinomen i endometriet (2). De serösa och klarcelliga typerna betraktas som grad 3 och skall vanligen inte graderas. Vid höggradig nukleär atypi uppgraderas tumören till nästkommande FIGO-grad. Skivepiteldifferentiering och morulabildning utesluts i bedömningen av solid tumörkomponent (3).

HISTOLOGISKA UNDERGRUPPER

ENDOMETRIOIDA ADENOCARCINOM

Den vanligaste histologiska undergruppen är endometrioitt adenocarcinom som utgör cirka 80 % av all endometrie-cancer. I denna typ inkluderas fall med skivepiteldifferentiering (tidigare benämnd adenocarcinom) vilket ses i 20–50 %, samt villoglandulär, cilierad och sekretorisk variant med glykogenvakuoler. Skivepitelmetaplasi skall skiljas från solida partier (se avsnittet om endometrieskrap i KVASt dokumentet). Det finns inget belägg för att skivepiteldifferentiering i sig försämrar prognosen.

Vid immunohistokemiska färgningar är endometrioida tumörer FIGO grad 1-2 vanligen negativa för p16 och p53 medan de oftast är dubbelpositiva för estrogenreceptorer (ER) och progesteronreceptorer (PgR) samt positiva för vimentin. Vid endometrioit FIGO grad 3 är p53-positivitet relativt vanligt och kan därför inte användas som stöd för att utesluta serös eller klarcellig tumör. Även om endometrioit FIGO grad 3 tumörer ofta är positiv för p16 är färgningen vanligen svag och fläckvis. ER och PgR färgningar uppvisar oftast svagare uttryckt jämfört med högre differentierade tumörer.

MUCINÖST ADENOCARCINOM

Mucinösa tumörer är ovanliga och utgör 1-9 % av adenocarcinom i endometriet. Små foci (<10 %) med mucinös komponent (d.v.s. mucin i cytoplasman) ses i 40 % av de endometrioida adenocarcinomen.

SERÖST ADENOCARCINOM

Serös histologi utgör ca 5-10 % av adenocarcinomen. Tidigare har flera olika benämningar använts (Seropapillär, Uterine Papillary Serous Carcinoma – UPSC). Risk för spridning finns trots frånvaro av infiltration i myometriet. Differentiering mellan endometrioid och serös cancer kan vara svår. Vid uttalade cellatypier skall serös cancer övervägas även vid glandulärt växtsätt, se nedan (4-5). Vid immunohistokemiska färgningar är serösa tumörer vanligen (90 %) p53-positiva, och då i mer än 75 % av cellerna. De 10 % av serösa adenocarcinom som inte är p53-positiva vid immunohistokemiska färgningar är oftast helt negativa p.g.a. ett muterat p-53 protein som immunhistokemin inte har affinitet till. Proliferationsmarkörer (Ki67/MIB1) brukar vara utbredd positiva i mer än 75 % av tumörcellerna. För p16 krävs generell och stark infärgning för att klassificeras som p16-positiva. Fläckvis färgning är ospecifik. Några få p16-positiva serösa adenocarcinom har testats med PCR för HPV och varit negativa (6). Serösa tumörer är ofta negativa för både östrogenreceptor (ER) och progesteronreceptor (PgR), samt negativa för vimentin.

KLARCELLIGT ADENOCARCINOM

De klarcelliga adenocarcinomen utgör ca 1-6 % av endometrieccancer och har dålig prognos. Histologiskt ser man klar cytoplasma och grav kärnatypi ofta med lite rynkiga kärnor, och hob-nail celler, samt ofta hyalint stroma i papillerna. Differentialdiagnostiska svårigheter kan föreligga med sekretorisk cancer och endometrioid cancer. Sekretorisk cancer är högt differentierad med lätt-måttlig kärnatypi och höga cylinderceller, men solida områden förekommer. Endometrioida cancrar kan ha en uttalad komponent med glykogenrik, klar cytoplasma. Ibland förekommer områden med skivepitelmetafasi, som kan likna klarcellscancer. Områden med skivepiteldifferentiering och typiska endometrioida körtlar brukar ses. Arias-Stellas fenomen ter sig också klarcelliga, men har låg proliferation och ofta decidua-förekomst. Klarcellig cancer har lågt uttryck för östrogen- och progesteronreceptorer jämfört med endometrioid cancer samt p53-uttryck som oftast är negativt (ligger mellan serös och endometrioid typ). Klarcelliga cancrar är aneuploida.

ÖVRIGA TUMÖRTYPER

BLANDADE (MIXED) ADENOCARCINOM

Om tillblandning av annan typ kan ses i 10 % eller mer räknas och kodas detta som blandtumör. Kodning görs med samtliga M-koder. Även små mängder serös/klarcellig tumör verkar försämra prognosen, varför detta skall anges (fokalt seröst inslag). Om inslaget av dessa celltyper överstiger 10% bör patienten behandlas enligt riktlinjer för dessa tumörtyper och registreras som sådana

CARCINOSARKOM (MALIGN MESODERMAL MÜLLERSK BLANDTUMÖR)

Carcinosarkom betraktas idag som en epitelial tumör med sarkomatös differentiering. Handläggning och behandling ska ske som vid högrisk endometrieccancer. Den epiteliala komponenten är alltid lågt differentierad. Carcinom sarkom sitter ofta i fundus och visar oftast ett polypöst växtsätt.

Småcellig och odifferentierade typer finns också.

IMMUNHISTOKEMI

Vanligen är det morfologiska underlaget tillräckligt för att ställa histologisk diagnos av endometrieccancer. I de fall differentialdiagnostiska svårigheter föreligger kan immunohistokemiska färgningar vara till hjälp (7), enligt tabell 2.

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

	P53	P16	ER	PGR	VIM	Ki67	CEA	HPV	Non-diploidi
Endometriecancer									
Endometrioid, G1-2	Neg	Neg	Pos	Pos	Pos	<50%	Neg	Neg	Sällan
Endometrioid, G3	Pos	(Pos)	(Neg)	(Neg)	-	-			Ibland
Serös	Pos	Pos	Neg	Neg	Neg	> 50%			Ofta
Klarcellig	(Neg)	Neg	Neg	-	-	-			Ofta
Cervixcancer		Pos	Neg	Neg	Neg	-	Pos	Pos	

Fläckvis, fokal eller svag p53-infärgning är ej kopplad till mutation och överuttryck av p53-genen och skall betraktas som ospecifik. P53-färgningar kan variera mellan olika lab (8). Dålig fixering kan påverka resultatet och ge sämre infärgning.

SAMMANFATTNING

Följande skall besvaras i PAD utlåtande: Histologisk typ

- FIGO-grad
- Myometrieinvasionsdjup
- Tumörstorlek
- Lymfovaskulär invasion (LVI)
- Cervikalt engagemang inklusive stromainvasion
- Extrauterin spridning
- Antal lymfkörtlar per station
- Antal lymfkörtlar med metastaser
- Periglandulär växt
- DNA-ploidi

REFERENSER (HISTOPATOLOGISK KLASSIFIKATION OCH GRADERING)

1. Tavassoli FA, Deville P eds (eds.) WHO Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press, Lyon 2003. ISBN 92-832-2412-4
2. Rosai J (ed): Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Ninth Edition, Mosby, 2004. ISBN 13: 978-0-323-01342-0
3. Kapucuoglu N, Bulbul D, Tulunay G et al. Int J Gynecol Cancer 2008;18:790-796. Reproducibility of grading systems for endometrial endometrioid carcinoma and their relation with pathologic prognostic parameters.
4. Horn L-C, Meinel A, Handzel R et al Ann Diagn Pathol 2007;11(4):297. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: An update
5. Clement PB, Young RH. Adv Anat Pathol 2002;9(3):145-84. Endometrioid carcinoma of the uterine corpus: a review of its pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects

6. Chiesa-Vottero AG et al. Int J Gynecol Pathol 2007;26:328-33. Immunohistochemical overexpression of p16 and p53 in uterine serous carcinoma and ovarian high-grade serous carcinoma
7. Kamoi S et al. Int J Gynecol Pathol 2002;21(3):217-23. Immunohistochemical staining in the distinction between primary endometrial and endocervical adenocarcinomas: another viewpoint
8. McGluggage W, Connolly LE, McGregor G et al. 2005;24:307-312. A strategy for defining biologically relevant levels of p53 protein expression in clinical samples with reference to endometrial neoplasia

STADIEINDELNING

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 corpuscancer vilket inkluderar lymfkörtelutrymning. Detta baseras på kunskapen att det även i stadium I föreligger upptill 25 % risk för tumörutbredning utanför livmoderkroppen. Kirurgisk stadiindelning ger därför en mer precis information om tumörutbredningen, vilket möjliggör mer specifik behandling. Tillämpningen av lymfkörtelutrymning som del i den kirurgiska stadiindelningen varierar emellertid såväl i Sverige som i flera andra länder mot bakgrund av risken för ökad morbiditet och att lymfkörtelmetastasering per se inte varit grund för behandlingsval.

FIGO har nyligen reviderat stadiindelningen för corpuscancer och särskiljer nu mellan endometriecancer och uterussarkom (1).

FIGO KIRURGISK STADIEINDELNING FÖR ENDOMETRIECANCER (2009)

Stadium I Tumören är begränsad till corpus uteri

- IA* Ingen myometrievinvasion eller <50 % av myometriet
- IB* Invasion ≥50 % av myometriet

Stadium II Tumören invaderar stromat i cervix, det finns ingen spridning utanför uterus*

Stadium III Lokal och/eller regional utbredning av tumören**

- IIIA Tumören invaderar serosan på corpus uteri och/eller adnexa***
- IIIB Utbredning till vagina och/eller parametrier***
- III C Metastaser till pelvina och/eller paraaortala lymfkörtlar ***
- IIIC1 Positiva pelvina körtlar
- IIIC2 Positiva paraaortala lymfkörtlar med eller utan positiva pelvina lymfkörtlar

Stadium IV* Tumören invaderar blås- och/eller tarmmukosa, och/eller distansmetastaser

- IVA Tumörinvasion av blås- och/eller tarmmukosa
- IVB Distansmetastaser, inkluderande intraabdominala metastaser och/eller inguinala lymfkörtelmetastaser

* Endocervikal utbredning som enbart involverar slemhinna och körtlar skall hänföras till stadium I och inte längre stadium II, som i 1988-års stadiindelning.

** Positiv cytologi skall rapporteras separat och föranleder ingen ändring av stadium.

För klinisk stadiindelning (FIGO 1971) och tidigare kirurgisk stadiindelning (1988) se bilaga 1.

REFERENSER (STADIEINDELNING)

1. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gyn Obstet.* 2009;105: 109.

PROGNOSTISKA FAKTORER

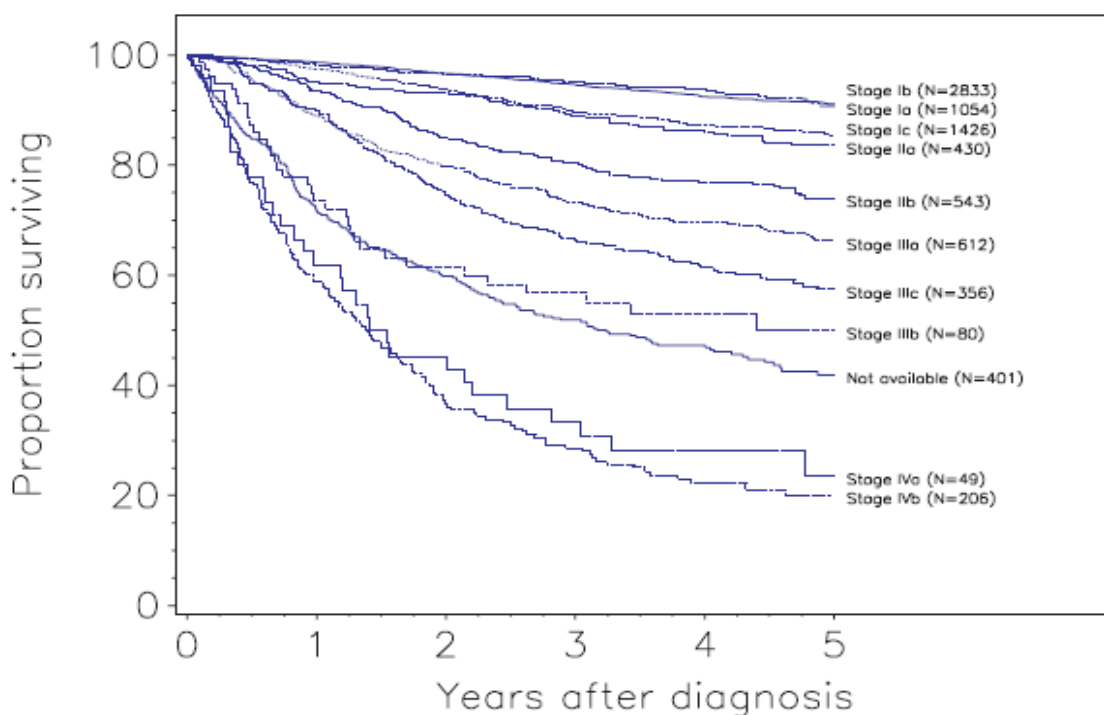
En prognostisk faktor förutsäger sjukdomens naturlförlopp medan en behandlingsprediktiv faktor förutsäger behandlingkänslighet.

Utmärkande för endometriecancer är den goda prognosen vilket återspeglar att sjukdomen i regel upptäcks i 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 1300 kvinnor som årligen får diagnosen endometriecancer i Sverige botas med primäroperation är det önskvärt att identifiera dessa så att de 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.

STADIUM

Cancers utbredning vid diagnostillfället är den starkaste prognostiska faktorn. Stadielinindelning görs enligt FIGO:s system, reviderat i oktober 2009 (se ovan). Enligt Annual Report 2006 fördelade sig överlevnaden enligt figur 1.

Figur 1. Stadiespecifik överlevnad 1999-2001 enl. Annual Report 2006



DIFFERENTIERINGSGRAD

Tumörens differentieringsgrad har också en stor prognostisk betydelse. Det finns olika graderingssystem med relativt små skillnader i sättet att gradera. Det är dock FIGOS:s system som skall användas.

DNA-PLOIDI

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 (1-2). Analysen kan göras på både (de)paraffiniserat- och färskt material. Undersökning gjord på färskt material ger oftast bättre kvalitet och möjlighet att även detektera kärnor med mindre än normalt DNA-innehåll (hypodiploida tumörcellsinjer). S.k. "imagecytometri" görs på mikroskopiska preparat och ger möjlighet att selektera och mäta på cellkärnor i maligna celler. Detta är en mer resurskrävande metod.

DNA-ploidi är en, i Sverige etablerad prognostisk faktor för endometriecancer. De flesta svenska kliniker använder DNA-ploidi för att styra behandlingen. Internationellt tillmäts dock inte DNA-ploidi samma prognostiska betydelse.

HISTOLOGISK TYP

Den vanligaste formen av adenocarcinom i uterus är den endometrioida typen. Övriga typer utgörs av serösa och klarcelliga tumörer samt carcinosarkom, vilka alla är förknippade med en försämrad prognos (3-4). Se avsnitt om Histopatologisk indelning och gradering.

MYOMETRIEINVASION

Djupväxt i myometriet (>50 % är en faktor som starkt kunnat kopplas till metastaseringsförmåga med åtföljande hög risk för extrauterin cancerspridning och död (5-7).

Det finns ett starkt samband mellan differentieringsgrad, myometrieinvasion och förekomst av pelvina lymfkörtelmetastaser vid endometrioida adenocarcinom (Tabell 3)

Tabell 3

Andel patienter med positiva bäckenkörtlar (%) i förhållande till differentieringsgrad och myometrieinfiltration. Data from Annual report

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

ÅLDER

Ålder har i flera studier visat sig ha en oberoende prognostisk betydelse. Stigande ålder är förknippad med sämre prognos (8).

LYMFOVASKULÄR INVASION (LVSI)

Lymkärlsinvasion är enligt ett flertal studier en stark, oberoende prognostisk faktor för lymfkörtelmetastaser och fjärrmetastaser (9-15). Trots detta har metoden inte använts i klinisk rutin i Sverige. I kvalitetsregistret för Gynekologisk Onkologi finns denna variabel med för att ge möjlighet att utvärdera värdet i klinisk rutin. Det är således önskvärt att bedömning av LVSI efterfrågas på PAD. Specialfärgningar, extra snittning etc. behöver dock inte utföras utan det är närvaro eller frånvaro av uppenbar kärlinvasion påvisad vid rutinundersökning som skall anges. **TUMÖRSTORLEK**

Denna faktor korrelerar med risken för körtelmetastaser. Schink rapporterade lymfkörtelmetastaser hos 4 % av patienter med tumördiameter < 2 cm (alla var G 3), jämfört med 15 % hos patienter med tumörstorlek > 2 cm och 35 % för patienter med växt i hela kaviteten (16).

ÖVRIGA PROGNOTISKA 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 kan nämnas kärlinvasion, P53-mutation, S-fas och tumördiameter

REFERENSER (PROGNOTISKA FAKTORER)

1. Larson D, Berg R, Shaw G, Krawisz B. Prognostic significance of DNA ploidy in endometrial cancer. *Gyn Oncol* 1999; 74: 356-360
2. Suehiro Y, Okada T, Okada T, et al. Aneuploidy predicts outcome in patients with endometrial carcinoma and is related to lack of CDH13 hypermethylation. *Clin Cancer Res*. 2008;14(11):3354-3361.
3. Hamilton C, Cheung M, Osann K, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Ca* 2006;94:642-6
4. Amant F, Cadron I, Fuso L, Berteloot P, de Jonge E, Jacomen G, Van Robaeys G, Neven P, Moerman P, Vergote I. Endometrial carcinosarcomas have a different prognosis and pattern of spread compared to high risk epithelial endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005b;98:274-80
5. Morrow CP, Bundy BN, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage 1 and 2 carcinoma of the endometrium; A Gynecological Oncology Group study. *Gyn Onc* 1991; 40(1): 55-65
6. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Oncol*. 2006 Nov; 95. Suppl 1:S105-43
7. Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO-staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrial histology. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 269- 273
8. Creutzberg CL, Van Putten WL, Koper PC et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for stage I endometrial carcinoma: Multicenter randomized trial. PORTEC Study Group. Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet* 2000; 355:1404-1411.
9. Briet JM, Hollema H, Reesink N et al. Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer *Gynecol Oncol* 2005;96:799-804
10. Nofech-Mozes A, Ackerman I, Ghorab Z et al. Lymphovascular invasion is a significant predictor for distant recurrences in patients with early-stage endometrial endometrioid adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 2008;129:912-917.
11. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Warlam-Rodenhuis CC et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: The postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:1234-1241.
12. Feltmate CM, Duska LR, Chang Y, et al. Predictors of recurrence in surgical stage II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;73: 407-4011
13. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 2004;35:649-662.
14. Mariani A, Webb MJ, Gary L. GL, et al. Predictors of Lymphatic Failure in Endometrial Cancer. *Gynecol Oncol* 2002;84:437-442
15. Greven KM, Corn BW, Case D, et al. Which prognostic factors influence the outcome of patients with surgically staged endometrial cancer treated with adjuvant radiation. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1997;39: 413-418.
16. Schink J.C., Lurain J.R., Wallemark C.B. and Chmiel J.S., Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis, *Obstet. Gynecol*. 1987; 70: 216 219

BEHANDLINGSPREDIKTIVA FAKTORER

RECEPTORFÖREKOMST

Endometrieccancer uttrycker ofta både östrogenreceptorer (ER) och progesteronreceptorer (PgR): Höga PgR-uttryck korrelerar med lägre stadium och histopatologisk grad. I vissa studier är uttryck av ER och/eller PgR en oberoende prognostisk faktor (1).

Progesteronreceptorn som prediktiv faktor vid hormonell tumörbehandling stöds i litteraturen men respons-siffrorna vid endokrin behandling varierar (20 % – 80 %). En förklaring till de skiftande respons-siffrorna är att en enhetlig definition av PgR-positivitet saknas. En annan är att receptorinnehållet kan skilja sig mellan primärtumör och metastaser. Det finns dessutom flera olika metoder för receptorbestämning. Ytterligare en komplicerande faktor för PgR och dess prediktiva värde är att receptorn har två uttryck, PgRA och PgRB, där PgRspecifika antikroppar har svårare att detektera PgRB. Denna isoform anses vara den mest betydelsefulla för att tumören ska svara på progesteronbehandling. Det kan vara en förklaring till varför man ser att receptornegativa tumörer kan svara på hormonbehandling (2). För kvinnor med spridd sjukdom kan receptorbestämning ändå vara en hjälp i valet mellan systembehandling med cytostatika- respektive endokrin terapi.

DIFFERENTIERINGSGRAD

Väldifferentierade tumörer svara bättre vid återfallsbehandling

DURATION MELLAN DIAGNOS OCH ÅTERFALL

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

REFERENSER (BEHANDLINGSPREDIKTIVA FAKTORER)

1. Creasman WT: Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer* 1993;71: 1467-1470.
2. Dai D, Wolf DM, et al: Progesterone inhibits human endometrial cancer cell growth and invasiveness: Downregulation of cellular adhesion molecules through progesterone B receptors. *Cancer Res* 2002;62:881-886.

INSAMLING AV BIOLOGISKT MATERIAL

MÅLSÄTTNING

Eftersom analyser av blod och vävnadsmaterial är av stor vikt för forskning och utveckling av nya behandlingsmetoder bör man sträva efter att samla in biologiskt material från så många endometrieccancerpatienter som möjligt. För patienter, som deltar i kliniska studier, är det särskilt viktigt att det ingår i studien. Insamlandet bör också, om möjligt, utvidgas till att gälla vävnad från metastaser för att se om primärtumörens egenskaper ändras under tumörprogressionen. Patientens godkännande av att vävnad sparas i bank skall dokumenteras.

TUMÖRBANK

I en tumörbank eller biobank kan blod, paraffinbäddat material och färskfruset material sparas. Att utföra "tissue microarray" kan vara ett praktiskt sätt att samla paraffinbäddat material från många patienter för att sedan med t.ex. immunohistokemi och FISH/CISH utvärdera betydelsen av nya faktorer. Många nya tekniker (cDNA microarray, oligonukleotid array och metoder inom proteomics), kräver, åtminstone för närvarande, ofixerat fryst material (vävnadsbiopsi eller finnålsaspirat (FNA)). I blod används både serum/plasma och helblod, beroende på vad man vill analysera.

Prover, bestående av ofixerat material (vävnadsbiopsi, FNA, blod), bör tas om hand och förvaras enligt strikta rutiner. Representativitet och kvalitet av vävnadsprover måste verifieras. Proverna skall lagras och dokumenteras på ett sådant sätt så att det går att koppla information om tumörbankens innehåll

med kliniska data. Dessutom skall man enkelt kunna ha en överblick av såväl in- och uttag som behållning i banken.

HUR ANVÄNDA TUMÖRBANKEN?

Efter godkännande från forskningsetiska kommittéer (etikprövningsnämnder) bör gynecancergruppen inom respektive region ha ett avgörande inflytande på hur banken disponeras och för det praktiska handläggandet utse en speciell grupp, som får till ansvar att se till så att de uppsatta rutinerna fungerar och ger anvisningar för om hur proverna skall användas.

FORSKNING OCH UTVECKLING

GENERELLT

Som vid all cancer är forskning och utveckling av yttersta vikt vid endometriecancer. Det gäller diagnostiska, prognostiska och behandlingsprediktiva markörer, liksom nya preparat och metoder att lägga till behandlingsarsenalen. Inte minst viktigt är den forskning som hjälper oss att på optimalt sätt utveckla och använda de befintliga behandlingsmetoder som står till buds. En stor utmaning är frågan om att identifiera högrisk grupper av patienter och erbjuda dessa effektiv terapi, men också att identifiera de patientgrupper som kan besparas adjuvant terapi med de biverkningar som är förknippade därmed.

Forskning och utveckling är kostsamt. Inom all icke industri initierad forskning finns stora problem med finansiering. För att forskning ska utföras på ett noggrant och reproducerbart sätt krävs avsatta resurser. Dels krävs tid för läkare som ska initiera och driva studierna men också en "klinisk prövningssenhets" med forskningssköterskor som hand har den omfattande logistiken. Resurser för detta måste ingå i klinikernas budget.

AKTUELL FORSKNING

MÅLSTYRDA BEHANDLINGAR

Det finns stora förhoppningar att målstyrda behandlingar ska bli ett viktigt tillskott i behandlingsarsenalen. Ett antal fas II studier pågår. I nuläget finns ingen evidens för användning utanför studier.

PI3K/AKT/mTOR SIGNALKEDJAN

PI3K/AKT/mTOR (phosphatidylinositol-3 kinas/akt/ mammalian Target of Rapamycin) signalkedjan stimulerar celledelning. Normalt bromsas denna signalkedja av PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten) vilket således fungerar som ett tumörsuppressorer protein [1]. Stimulerande faktorer kan vara ökad aktivitet i onkogener som HER2, EGFR, ras m.fl., liksom mutationer i effektorproteiner nedströms i kedjan samt muterat p53. En del av resistensutveckling kan förklaras av att cytostatika, trastuzumab och SERM preparat kan aktivera PI3K/AKT/mTOR kedjan [2-5]. En del preparat har sin effekt delvis via denna kedja såsom trastuzumab som behöver ett intakt PTEN för att fungera [6, 7]. PTEN är inaktiverat i upp till 80 % av endometriecancer [8-10] och leder då till en okontrollerad aktivering av PI3K/AKT/mTOR signalkedjan. PARP (poly adenosine diphosphate ribose polymerase) inhibitorer förväntas ha effekt vid tumörer med inaktiverat PTEN. Tanken med målstyrda behandlingar är då att hämma denna kedja på olika nivåer [11]

mTOR inhibitorer

Flera mTOR inhibitorer har visat aktivitet vid många tumörformer inklusive endometriecancer [12]. Det pågår ett antal fas II studier på avancerad eller recidiverande endometriecancer på dessa preparat varav några nämns nedan.

Sirolimus (Rapamune®) första preparatet.

Temsirolimus (Torisel®). IV preparat effekt på olika tumörsjukdomar [13] med tämligen ringa biverkningar. Kanadensisk studie har påvisat 26 % RR i en kemonativ grupp av EC [14] men om kemoterapi tidigare givits sjönk RR till 7 % [15]. Flera studier pågår.

Everolimus (Affinitor®) Oralt preparat. En fas II studie om 35 patienter har visat viss bromsande effekt [16]. Studier pågår.

Ridaforolimus Oralt preparat. Studier pågår

P13K inhibitorer

PI3K inhibitorer är ytterligare en väg att hämma PI3K/AKT/mTOR signalkedjan i syfte att bromsa tumörtillväxt. PIK3CA (subenhet av PI3K) mutationer finns hos många tumörsjukdomar inklusive endometrieccancer där ca 21-36% har mutationen [17-19]. De patienter som hade mutation av PIK3CA hade 35 % respons på hämmare av PI3K/AKT/mTOR (blandade tumörer) [17]. Specifika PI3K inhibitorer är under utveckling.

HÄMMARE AV TILLVÄXTFAKTORER

EGFR(epidermal growth factor receptor) inhibitorer.

EGFR är del i en signalkedja för tillväxt och differentiering. Den är ofta överuttryckt i olika tumörsjukdomar såsom endometrieccancer där den är associerad med avancerat stadium och dålig prognos. EGFR kan hämmas direkt eller via tyrosinkinashämmare.

Trastuzumab (Herceptin®). Bröstcancer är den mest kända tumörformen där HER-2 överuttrycks men även överuttryckt finns även vid endometrieccancer, i synnerhet vid serös och klarcellig endometrieccancer. GOG 181B fas II studie på 286 recidiverande eller primärt avancerade endometrieccancer visade att 11,5% var HER2 positiva och 34 patienter behandlades med iv trastuzumab som singelbehandling. Man fann inga tecken på effekt [20]

Gefitinib (Iressa®). Pågående GOG fas II studie med oralt Gefitinib pågår.

Lapatinib (Tyverb®). Pågående fas II GOG studie.

Erlotinib (Tarceva®). Fas II studie med oralt erlotinib till 34 kvinnor med avancerad eller recidiverande endometrieccancer visade OR 12,5%. Väl tolererat. Ingen korrelation mellan EGFR mutation/amplifiering och respons [14]

Cetuximab (Erbix®). Pågående fas II studie.

Imatinib (Gleevec®). Pågående fas II studie där bl.a. endometrieccancer ingår.

Angiogenesinhibitorer

Kärlnybildning är en viktig förutsättning för tumörutveckling. Därför har man utvecklat olika medel som avser att hämma den. Dels finns de preparat som verkar över VEGF (vascular endothelial growth factor) receptorn och tyrosinkinaser som har anti angiogenetiska aktivitet.

Bevacizumab (Avastin®). Pågående GOG fas II studie (GOG 229E)

VEGF-trap Pågående GOG 229 F fas II studie vid avancerad eller metastaserande sjukdom.

Sorafinib (Nexavar®) En fas II studie i NCI regi ska preliminärt ha visat modest aktivitet [9]

Sunitinib (Sutent®). Pågående fas II studie i NCI regi, avancerad och metastaserande sjukdom.

Gestagener, SERM preparat är egentligen också målstyrda behandlingar men beskrivs under rubriken endokrin terapi.

REFERENSER (FORSKNING OCH UTVECKLING):

1. Chow, L.M. and S.J. Baker, PTEN function in normal and neoplastic growth. *Cancer Lett*, 2006. 241(2): p. 184-96.
2. Brognard, J., et al., Akt/protein kinase B is constitutively active in non-small cell lung cancer cells and promotes cellular survival and resistance to chemotherapy and radiation. *Cancer Res*, 2001. 61(10): p. 3986-97.
3. Clark, A.S., et al., Constitutive and inducible Akt activity promotes resistance to chemotherapy, trastuzumab, or tamoxifen in breast cancer cells. *Mol Cancer Ther*, 2002. 1(9): p. 707-17.
4. Campbell, I.G., et al., Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. *Cancer Res*, 2004. 64(21): p. 7678-81.
5. Ellis, M., Overcoming endocrine therapy resistance by signal transduction inhibition. *Oncologist*, 2004. 9 Suppl 3: p. 20-6.

6. Nagata, Y., et al., PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell*, 2004. **6**(2): p. 117-27.
7. She, Q.B., et al., Breast tumor cells with PI3K mutation or HER2 amplification are selectively addicted to Akt signaling. *PLoS One*, 2008. **3**(8): p. e3065.
8. Bansal, N., V. Yendluri, and R.M. Wenham, The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies. *Cancer Control*, 2009. **16**(1): p. 8-13.
9. Temkin, S.M. and G. Fleming, Current treatment of metastatic endometrial cancer. *Cancer Control*, 2009. **16**(1): p. 38-45.
10. Mutter, G.L., et al., *Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers*. *J Natl Cancer Inst*, 2000. **92**(11): p. 924-30.
11. Dancey, J.E., *Therapeutic targets: MTOR and related pathways*. *Cancer Biol Ther*, 2006. **5**(9): p. 1065-73.
12. Yuan, R., et al., *Targeting tumorigenesis: development and use of mTOR inhibitors in cancer therapy*. *J Hematol Oncol*, 2009. **2**: p. 45.
13. Dancey, J.E., R. Curiel, and J. Purvis, *Evaluating temsirolimus activity in multiple tumors: a review of clinical trials*. *Semin Oncol*, 2009. **36** Suppl 3: p. S46-58.
14. Oza, A.M., L. Elit, and J. Biagi. Molecular correlates associated with a phase II study of temsirolimus (CCI-779) in patients with metastatic or recurrent endometrial cancer–NCIC IND 160 [abstract 3003]. in ASCO. 2006: *J Clin Oncol 2006 Annual Proceedings*. 2006;24 part I, suppl 18s:121s.
15. Oza, A.M., et al., Phase II study of erlotinib in recurrent or metastatic endometrial cancer: NCIC IND-148. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(26): p. 4319-25.
16. Slomovitz, B.M., et al., A phase 2 study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor, everolimus, in patients with recurrent endometrial carcinoma. *Cancer*, 2010. **116**(23): p. 5415-9.
17. Janku, F., et al., PIK3CA Mutations in Patients with Advanced Cancers Treated with PI3K/AKT/mTOR Axis Inhibitor. *Mol Cancer Ther*, 2011.
18. Forbes, S.A., et al., COSMIC (the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer): a resource to investigate acquired mutations in human cancer. *Nucleic Acids Res*, 2010. **38**(Database issue): p. D652-7.
19. Oda, K., et al., High frequency of coexistent mutations of PIK3CA and PTEN genes in endometrial carcinoma. *Cancer Res*, 2005. **65**(23): p. 10669-73.
20. Fleming, G.F., et al., Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 2010. **116**(1): p. 15-20.

SYMPTOM

De vanligaste symptomen vid tidig endometrie-cancer är:

- Postmenopausblödning
- Nyttillkomna menorragier
- Pyometra/hematometra
- Avvikande flytningar

De vanligaste symptomen är blödning eller avvikande flytning. Om hematometra eller pyometra föreligger har kvinnan ofta symptom med nedre buksmärta.

Prevalens 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 symptom (1,2).

Cirka 10-20 % av patienterna saknar symptom i form av blödningsrubbnings före diagnos och cancer upptäckts en passant vid ultraljudundersökning, man finner då vanligast en polyp alternativt kraftigt förtjockad endometrieslemhinna eller vid histopatologisk undersökning efter hysterektomi gjord på annan indikation. Hos postmenopausal kvinnor förekommer de maligna polyperna oftast i en för övrigt atrofisk endometrieslemhinna alternativt, i en förtjockad slemhinna inom ett litet avgränsat parti av endometriet.

REFERENSER (SYMPTOM)

1. Bachmann LM, ter Riet G, Clark TJ et al. Probability analysis for diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in postmenopausal bleeding: an approach for a rational diagnostic workup. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:564-69.
2. Clark TJ, Barton PM, Coomarasamy A et al. Investigating postmenopausal bleeding for endometrial cancer: cost-effectiveness, of initial diagnosis strategies. *BJOG* 2006;113:502-10.
3. Schmidt T, Beidenbach M. Hysteroskopi for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium. *Maturitas*. 2009 Feb 20;62(2):176-8. Epub 2009 Jan 3.

ENDOMETRIEHYPERPLASI

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 risk att utveckla endometrie-cancer. Obehandlad atypisk hyperplasi omvandlas så småningom till endometrie-cancer 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 endometrie-cancer. 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 endometrie-cancer 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%)(1,2,3).

En ny EIN klassifikation presenterades av the International Endometrial Collaborative Group som är baserad på morfologiska, genetiska, molekylära och cellbiologiska studier. Klassifikationen omfattar 3 kategorier: benign hyperplasi, endometrial intraepithelial neoplasia och cancer (4). EIN klassifikationen har ännu inte blivit allmänt accepterat och det är fortfarande den äldre WHO94 som oftast används i klinisk praxis trots många jämförande studier (5).

MALIGN POTENTIAL

Hyperplasi innebär att endometriet är överaktivt och uppvisar större och ett klart ökat antal 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

riskerna låga (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 (6). Dessutom visas i många studier att diagnosen komplex atypisk hyperplasi ändras efter hysterektomi till endometriecancer i 30%-50% av fallen (3).

SYMPTOM OCH DIAGNOSTIK

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

BEHANDLING

Övergången från hyperplasi utan atypi till hyperplasi med atypi och cancer kan betraktas som ett "continuum" över tid, där det kan vara svårt att i enskilda fall ge prognos för denna utveckling. Ofta är hyperplasin hos en pre- eller perimenopausal kvinna associerad med blödningsproblem som i sig kan motivera 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 patientens ålder, fysiska status och operabilitet beaktas. 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.

HYPERPLASI UTAN ATYPI

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

HYPERPLASI MED ATYPI

På grund av den uppenbara risken för cancerutveckling på sikt samt faktum att i 30% av fallen handlar det redan nu om en samexisterande högt differentierad cancer bör hysterektomi utföras.

Hos äldre kvinnor måste ålder, allmän kondition och operabilitet beaktas innan beslutet om hysterektomi kan fattas. Konservativ behandling med kontinuerlig gestagen kan många gånger förordas. Endometriebiopsi kan utföras för utvärdering av terapi effekt. Behandlingen kan pågå livslångt och blödningsfrihet är ett uttryck för att hyperplasin gått i regress. Vid blödningsrubbnings eller konstaterad kvarvarande atypi kan gestagendoser modifieras eller hysterektomi omvärderas.

Hos yngre kvinnor med fertilitetsönskan kan man överväga en konservativ strategi under övervakning med hydrosonografi och/eller hysteroskopisk riktade resektionsbiopsier från endometriet. (7,8,9).

REFERENSER (HYPERPLASI)

1. Skov BG, Broholm H, Engel U, Franzmann MB, Nielsen AL, Lauritzen AF, Skov T. Comparison of the reproducibility of the WHO classifications of 1975 and 1994 of endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol.* 1997 Jan;16(1):33-7
2. Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, Abeler V, Duvillard P, Müller-Holzner E, Pickartz H, Wells M. 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. *Am J Surg Pathol.* 1999 Sep;23(9):1102-8
3. Lacey JV Jr, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas.* 2009 May 20;63(1):39-44. Epub 2009 Mar 13. Review.
4. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol.* 2000 Mar;76(3):287-90
5. Baak JP, Mutter GL. EIN and WHO94. *J Clin Pathol.* 2005 Jan;58(1):1-6. Review
6. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer.* 1985 Jul 15;56(2):403-12
7. Laurelli G, di Vagno G, Scaffa C et al Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 2011;120:43-6.

8. Edris F, Vilos GA, Al-Mubarak A et al .Resectoscopic surgery may be an alternative to hysterectomy in high-risk women with atypical endometrial hyperplasia. J Minim Invasive Gynecol 2007;14:66-73.
9. Gadducci A, Spirito N, Baroni E, Tana R and Genazzani AR. The fertility-sparing treatment in patients with endometrial atypical hyperplasia and early endometrial cancer:a debated therapeutic option. Gynecol Endocrinol 2009;25:683-91.

RISKGRUPPSINDELNING VID STADIUM I

PREOPERATIVA RISKGRUPPER

I detta vårdprogram föreslås att patienter med endometriecancer, där den preoperativa utredningen inte givit hållpunkter för extrauterin cancerspridning, indelas i två preoperativa riskgrupper enligt nedanstående. Denna indelning är baserad på följande prognostiska riskfaktorer: histologisk typ, FIGO-grad och DNA-ploidi som således måste vara kända innan kirurgi. Högriskgruppen enligt denna indelning beräknas stå för cirka 25 % av patienterna i stadium I

Preoperativ högrisk: Icke endometrioid typ¹
 eller
 Figo-grad 3
 eller
 Non-diploidi

Preoperativ lågriskgrupp: Ingen av ovanstående prognostiska faktorer föreligger

Myometrieinvasion är, som tidigare nämnts, också en viktig prognostisk faktor. Denna kan dock med säkerhet fastställas först genom mikroskopisk undersökning av livmodern.

POSTOPERATIVA RISKGRUPPER

I endometriecancerlitteraturen förekommer ett flertal olika riskgrupperingsystem där ovanstående riskfaktorer ingår i olika konstellationer. Någon allmänt vedertagen definition föreligger inte.

För att behandlingsrekommendationer skall bli begripliga och för att möjliggöra kvalitetsjämförelser nationellt är det dock nedanstående definition som skall tillämpas

Postoperativ lågrisk: Ingen av nedanstående riskfaktorer

Postoperativ medelhögrisk En av följande faktorer:
 Myometrieinvasion \geq 50 %
 eller
 FIGO-grad 3
 eller
 Non-diploidi

Postoperativ högrisk Icke endometrioid histologisk typ
 eller
 endometrioid histologisk typ med mer än 1 av följande riskfaktorer:
 Myometrieinvasion \geq 50 %, FIGO-grad 3, non-diploidi

DIAGNOS OCH UTREDNING

Postmenopausal blödning (PMB) är, som tidigare nämnts, det vanligaste symtomet vid endometriecancer.

¹ De mucinösa typerna är ovanliga och har samma prognos som de endometrioida typerna

Det är därför viktigt att utesluta eller verifiera malignitet i endometriet på ett säkert och kostnadseffektivt sätt vid detta symptom.

Misstanke om endometrie-cancer styrks oftast av ett förtjockat endometrium (>4 mm) vid transvaginalt ultraljud (TVU) (ej pre-perimenopausalt eller vid tamoxifenbehandling). Diagnosen är osannolik vid väldefinierat tunt endometrium och osäker vid svårbedömt eller omätbart endometrium. Vid en cut-off på 5 mm tjocklek påvisade en stor metaanalys (5 892 kvinnor med PMB) en sensitivitet att upptäcka endometrie-cancer på 96 % och falskt negativt svar på 8 % (1). Dessutom kan andra organ i bäckenet samtidigt evalueras för onormala fynd. En studie visar dock på reducerad sensitivitet hos obesa kvinnor och vid diabetes (2).

HISTOPATOLOGISK DIAGNOS:

fastställs med hjälp av något av nedanstående:

ENDOMETRIEBIOPSI (EB)

Studier anger olika sensitivitet. En metaanalys inkluderande 39 studier (1 714 kvinnor med PMB) anger en detektionsratio för endometrie-cancer med pipellebiopsi på 99 % (3). Andra studier visar endast en sensitivitet på 81 % och att i upp till 16 % är provet otillräckligt. Dessutom kan EB missa fokala förändringar som polyper i 18 % och vara falskt negativt i 15 % (4).

FRAKTIONERAD ABRASIO

Sensitiviteten för att diagnosticera endometrie-cancer med abrasio är 80-85 % och har således en falsk negativ ratio på 20 % (5). Vid en retrospektiv histopatologisk genomgång av 13 600 abrasioprover och 5 800 endometriebiopsier fann man jämförbar sensitivitet, men abrasio hade högre komplikationsfrekvens (6).

HYSTEOSALPINGO CONTRAST SONOGRAPHY (HyCoSy)

Det vill säga TVU med samtidig natriumkloridinstallation. Metodens roll är ännu inte helt klarlagd. Den har en sensitivitet på 95 % och specificitet på 88 % enligt de Kroon 2003 et al. (7). Metoden är billigare än hysteroskopi men kräver mer ultraljudskompetens än TVU enbart och undersökningen är ibland inte genomförbar (cervixstenos, intrauterina synekier/anomalier).

HYSTEOSKOPI (MED RIKTAD BIOPSI)

Metoden har 90 % sensitivitet och 94 % specificitet och en systematisk översikt samt metaanalys anger "overall success rate" på 96 % (8). Biopsier bör tas även om kaviteten är visuellt normal, p.g.a. falsk negativ bild i 3 % (5). Hysteroskopi kan också vara av värde för att peroperativt påvisa cervixengagemang (se nedan). Hysteroskopi är dock ännu inte tillräckligt kostnadseffektiv som förstahandsval (9).

PRETERAPEUTISK UTREDNING

Vid verifierad histopatologisk diagnos enligt ovan görs bedömning av operabilitet, cervixengagemang, myometrieinvasion och extrauterin cancerspridning enligt nedan.

Operabilitet: baserad på kliniska förutsättningar (WHO performance status), ASA-klass. Allmän fysikalisk undersökning, inklusive lymfkörtelstatus, gynekologisk undersökning med palpation i eller utan narkos (uterus storlek, mobilitet och förekomst av metastaser i portio, vagina/introitus)

Cervixengagemang

Kliniskt uppenbar spridning till cervix skall utredas preoperativt då cancerengagemang av cervix påverkar stadiet, prognosen och behandling. Flera olika metoder används.

Cervixabrasio: i en retrospektiv studie omfattande 154 patienter med endometrie-cancer jämfördes preoperativ cervixabrasio och intraoperativ bedömning med postoperativt PAD. Prevalens av cervixengagemang var 17 %. Cervixabrasio hade en sensitivitet på 38 %, specificitet på 91 %. Man fann ett positivt prediktivt värde (PPV) på 45 % och ett negativt prediktivt värde (NPP) på 88 %, vilket jämfördes

med makroskopisk intraoperativ bedömning av cervix. Den sistnämnda metoden gav en sensitivitet på 50 %, en specificitet på 95 %, ett PPV 68 % samt NPP på 90 % (10). Likaså jämförde Bijen et al värdet av preoperativ cervixabrasio mot operations-PAD (hysterektomipreparat) hos 290 kvinnor med kliniskt stadium I. Vid abrasio påvisades cancer i cervix hos 15 % jmf med 20 % enligt PAD. Detta ger PPV på 87 % och NPV på 92 % samt ett falskt positivt värde på 2 % och falskt negativt värde på 7 %. Dessutom kunde man visa att av patienter med cervixengagemang vid abrasio hade drygt 46 % påvisbar sjukdom utanför uterus (stadium III-IV) (11). Lågt differentierade tumörer undergraderas vid cervixabrasio i ca 50 % (12).

Hysteroskopi: en studie visar sensitivitet på 93 % och specificitet på 88 % vid undersökning av cervix-engagemang (13).

Ultraljud: en studie visar sensitivitet på 86 % och specificitet 85 % vid undersökning avseende cervix-engagemang (14). Studier pågår med doppler-ultraljud i förhoppning att förbättra siffrorna (15).

MR: Precisionen med MR vid cervixinvasion rapporteras till 90-92 % med en sensitivitet på 75-80 % och specificitet på 94-96 % (16). MR är bättre än TVU eller CT för att mäta cervikalt stromaengagemang men kan inte säkert detektera ytlig slemhinnespriidning.

Myometrieinvasion

Se avsnitt om bildiagnostik och kirurgi (peroperativ makroskopisk myometrieinvasionsbedömning)

Extrauterin spridning

Datortomografi (CT) av thorax och buk skall göras för att utesluta eller bekräfta förekomst av metastaser eller pleuravätska. Vid förekomst av pleuravätska skall pleurocentes utföras och vätskan sändas till cytologi. Extrauterin spridning påverkar stadium, prognos och behandling.

Ytliga lymfkörtlar palperas och finnålspunktion görs vid metastasmisstanke.

MR är den bästa, icke invasiva, metoden för att kartlägga tumörutbredning i lilla bäckenet. Man kan bedöma inväxt i cervix, överväxt mot urinblåsa, uretärer och rektum/kolon, samt se patologiska lymfkörtlar.

SAMMANFATTNING

- TVU med eller utan endometriebiopsi är i normalfallet tillräckligt säkert och kostnadseffektivt som första utredning vid postmenopausal blödning.
- Som grund för endometriecancer diagnos krävs endometriebiopsi eller fraktionerad abrasio.
- Hysteroskopi bör utföras om endometriebiopsi/fraktionerad abrasio är negativ och klinisk misstanke om endometriecancer kvarstår, i synnerhet om ultraljud visar fokala förändringar.
- CT av thorax och buk skall göras preterapeutiskt vid bekräftad cancerdiagnos.
- Vid kliniskt uppenbart engagemang av cervix ska MR utföras.
- Se också avsnitt om bildiagnostik

REFERENSER (DIAGNOS OCH UTREDNING)

1. Smith –Bindman R, Weiss E, Faldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:558-65.
2. Van Doorn LC, Dijkhuizen FP, Kruitwagen RF et al. Accuracy of transvaginal ultrasonography in diabetic or obese women with postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 2004;104:571-8.

3. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000;89:1765-72.
4. Alfhaily F, Ayman A, Ewies A. The first-line investigation of postmenopausal bleeding. Transvaginal ultrasound scanning and endometrial biopsy may be enough. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:892-95.
5. Symonds I. Ultrasound, hysteroscopy and endometrial biopsy in the investigation of endometrial cancer. *Reviews in Gynecol Practice* 2003;3:11-15.
6. Chambers JT, Chambers SK. Endometrial sampling: when? where ? why? with what? *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:28-39.
7. De Kroon CD, de Bock GH, Dieben SW et al. Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2003;110:238-47.
8. 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.
9. Tahir MM, Bigrigg MA, Browning JJ et al. A randomised controlled trial comparing transvaginal ultrasound, outpatient hysteroscopy and endometrial biopsy with inpatient hysteroscopy and curettage. *Br J Obstet Gynecol* 1999;106:1259-64.
10. Lampe B, Kurzl R, Dimpfl T et al. Accuracy of preoperative histology and macroscopic assessment of cervical involvement in endometrial carcinoma. *Eur J Gynecol Reprod Biol* 1997;74:205-9.
11. Bijen CB, de Bock GH, ten Hoorka et al. Role of endocervical curettage in the preoperative staging of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;112:521-5.
12. Qu Y, Wang L, Zhu H. Value of fractional curettage of pre hysterectomy in endometrial neoplasms. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2000;35:267-9.
13. Cincinelli E, Mariaccio M, Barba B et al. Reliability of diagnostic fluid hysteroscopy in assessment of cervical invasion by endometrial carcinoma:a comparative study with transvaginal sonography and MRI. *Gynecol Oncol* 2008;111:55-61.
14. Sawicki W, Spiewankiewicz B, Stelmachow J et al. The role of ultrasonography in preoperative assessment of selected prognostic factors in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:293-8.
15. Dietz NK, Rehn M, Thanner F et al. Diagnostic and preoperative staging of endometrial carcinoma with transvaginal sonography-a review. *Zentralbl Gynakol* 2006;128:246-54.
16. Manfredi R, Mirk P, Maresca G et al. Local regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology* 2004;231:372-8.
17. Katajima K, Murakami K, Yamasaki E et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:1652-8.
18. Signorelli M, Guerra L, Buda A et al. Role of the integrated FDG-PET/CT in the surgical management of patients with high risk clinical early stage endometrial cancer: detection of pelvic nodal metastases. *Gynecol Oncol* 2009; 115:231-5.

BILDDIAGNOSTIK

Djupväxt i myometriet, cervixinvasion och förekomst av lymfkörtelmetastaser påverkar, som tidigare nämnts, prognosen vid endometrie cancer. Dessa faktorer är svåra att förutse kliniskt. Preoperativ kännedom om dessa faktorer ger fördelar i behandlingsupplägg och kan selektera patienter med hög kontra låg risk för recidiv. Detta är viktigt eftersom endometrie cancer framförallt förekommer hos äldre kvinnor ofta med annan sjuklighet. Det finns idag ingen konsensus gällande preoperativ radiologisk utredning vid endometrie cancer och praxis varierar. Både transvaginalt ultraljud (TVU), datortomografi (CT) och magnetresonanstomografi (MR) används. I litteraturen rekommenderas kontrastförstärkt MR för preoperativ kartläggning baserat på en meta-analys och kostnadsanalys av Kinkel och Hardesty

(1-2). Kinkels metaanalys bygger på 6 CT-, 16 TVU- och 25 MR-studier. Stora randomiserade studier mellan de radiologiska teknikerna saknas.

Den diagnostiska tillförlitligheten för MR vid stadiindelning rapporteras vara mellan 83-92 % (1,3-4). Precisionen är bäst vid tidiga och avancerade stadier och reduceras vid stad IC och II (5). I jämförande studier mellan CT, MR och TVU, anses TVU ha bättre precision än CT för att mäta myometrieinvasion men sämre än MR (3). TVU har i vissa äldre studier rapporterat 80-100 % precision vid djupväxt i myometriet. Siffrorna sjunker dock till 60-77 % vid strikt användning av FIGOs stadiindelning (3). CTs precision vid stadiindelning rapporteras vara mellan 61-76 %. I en studie ändrade preoperativ CT behandlingsplanen i 8 % av fallen (6). Svenska studier pågår för att mäta myometrieinvasion med TVU (Epstein).

MYOMETRIEINVASION (MI)

Studier av precision vid MR för att fastställa grad av myometrieinvasion kompliceras av att olika parametrar mäts och att olika röntgenologiska tekniker har använts. Med kontrastförstärkt MR uppgavs den diagnostiska tillförlitligheten vara 84-93% för att särskilja djup myometrieinvasion (≥ 50 %) från ingen eller ytlig invasion. Förekomst av polyper, myom, pyometra som kan trycka på myometriet och dålig kontrastskillnad mellan tumör och myometrium kan störa vid mätningarna.

En intressant metaanalys har räknat på om preoperativ MR som tillägg till FIGO-gradering förbättrar diagnostiken av myometrieinvasion. D.v.s. att preoperativt identifiera patienter aktuella för lymfkörtelutrymning p.g.a. djup MI (7). Risken för MI i förhållande till FIGO-grad beräknades genom att inhämta information från på 5 tidigare studier (1 875 patienter) samt PAD från författarnas institution (125 patienter). Den kliniska nyttan av MR-diagnostik i detta avseende beräknades baserat på en tidigare metaanalys från 9 studier (742 patienter).

Tabell 5 visar sannolikheten för myometrieinvasion vid preoperativ information om tumörgrad och vid tillägg av MR fynd (positiv eller negativ myometrieinvasion).

Om man avser att lymfkörtelutrymma patienter med hög risk för djup MI och baserar beslutet enbart på FIGO-grad skulle, enligt denna studie, 46 % av patienterna med grad 3 tumörer i onödan genomgå lymfkörtelutrymning och 13 % respektive 35 % av patienter med grad 1 respektive 2 tumörer att underbehandlas, d.v.s. inte genomgå körtelutrymning trots djup MI. Om, preoperativ MR för en patient med grad 3 tumör talar för djup MI ökar säkerheten i förutsägelsen för djup MI till 92 %. D.v.s., endast 8 % skulle körtelutrymmas i onödan. En preoperativ MR som inte påvisar djupinvasion hos exempelvis patienter med grad 1 respektive grad 2 ger en säkerhet på 99 % respektive 95 % att sådan verkligen inte föreligger. Ytterligare en studie har visat att MR minskar onödiga lymfkörtelutrymningar och är kostnadseffektiv (2)

Tabell 5.

Pretest Probabilities for Deep Myometrial Invasion and Posttest Probabilities with Contrast-enhanced MR Imaging

Grad	Pretest sannolikhet för inv. djup MI (%)	Posttest sannolikhet för MR-påvisad djup MI (%)	
		Positiv-MR avseende djup MI	Negativ MR avseende djup MI
1	13 (95% CI:11-15%)	60 (95% CI:53%-66%)	1 (95% CI: 0%-8%)
2	35 (95% CI: 31%-38%)	84 (95% CI: 81%-87%)	5 (95% CI: 2%-8%)
3	54 (95% CI: 49%-59%)	92 (95% CI: 90%-94%)	10 (95% CI: 8%-12%)

CERVIXINVASION

Precisionen med MR vid cervixinvasion rapporteras till 90-92 % med en sensitivitet på 75-80 % och specificitet på 94-96 % (8). MRI är bättre än TVS eller CT på att mäta cervikal stromainvasion men kan inte säkert påvisa växt enbart i mukosan. Polypösa tumörer som hänger ner från endometriet i endocervix kan ge svårigheter vid mätning.

LYMFKÖRTEL METASTASER

Det finns inga studier som anger samband mellan tumörstorlek mätt med MR och lymfkörtelmetastaser. Diagnosen lymfkörtelmetastaser på CT och MR använder en cut-off storlek på minimum 1 cm axiellt (9). Detta kriterium ger en låg sensitivitet för att detektera lymfkörtelmetastaser (50 %) med en specificitet på 95 % (8). PET-CT har inte bättre validitet än MR (10). PET-CT används oftast för att detektera lymfkörtelmetastaser preoperativt. Sensitiviteten anges till mellan 53-78 %, specificitet 98-100 %. PPV på 93 % och NPP på 94 % (17-18). Denna metod kan vara ett hjälpmedel för att detektera extrauterin spridning som inte syns på MR/CT (11).

SAMMANFATTNING

- CT thorax och buk skall alltid utföras vid diagnosticerad endometrie cancer.
- MR skall göras vid kliniskt uppenbart cervix engagemang.

REFERENSER (BILDDIAGNOSTIK)

1. Kinkel K, Kaji Y, Yu K et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Genitourinary Imaging* 1999;212:711-18.
2. Hardesty L, Sumkin J, Nath M et al. Use of preoperative MR imaging in the management of endometrial carcinoma: cost analysis. *Radiology* 2000;215:45-9.
3. Barwick T, Rockall D, Barton P et al. Imaging of endometrial adenocarcinoma. *Clinical Radiology* 2006;61:545-55.
4. Messiou C, Spencer J, Swift S. MR staging of endometrial carcinoma. *Clinical Radiology* 2006;822-832.
5. Ortashi O, Jain S, Emmanuel O et al. Evaluation of the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of preoperative magnetic resonance imaging for staging endometrial cancer. A prospective study of 100 cases at the Dorset Cancer Centre. *EJOG* 2008;137:232-235.
6. Connor J, Andrews J, Anderson B et al. Computed tomography in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 692-6.
7. Frei K, Kinkel K, Bonel H et al. 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;216:444-49.
8. Manfredi R, Mirk P, Maresca G et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology* 2004;231:372-8.
9. Kim S, Kim S, Choi B et al. Uterine cervical carcinoma: evaluation of pelvic lymph node metastasis with MR imaging. *Radiology* 1994;190:807-11.
10. Park J, Kim E, Kim D et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of the patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:486-92.
11. Basu S, Li G, Alavi A. PET and PET/CT imaging of gynecological malignancies: present role and future promise. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:75-96.

PRIMÄR KIRURGI

Kirurgisk stadiindelning enligt riktlinjer från FIGO inkluderar hysterektomi, bilateral salpingooforektomi (BSO), peritoneal cytologi, biopsi från misstänkta intra-/extraperitoneala förändringar samt lymfkörtelutrymning eller sampling. FIGO har dock inte specificerat nödvändighet eller omfattning av lymfkörtelutrymning/sampling.

PERITONEAL CYTOLOGI

Ungefär 10-15 % av patienterna har positiv cytologi, oftast i kombination med andra tecken till extrauterin cancerspridning. Den prognostiska signifikansen av positiv cytologi utan andra tecken (makro- eller mikroskopiska) till metastasering är kontroversiell. I en del studier visade sig detta vara en viktig prognostisk faktor (1,2) medan i andra inte alls (3-5). I den nya stadiindelningen (FIGO 2009) används inte resultatet av cytologin, men detta skall rapporteras.

PEROPERATIV BEDÖMNING AV MYOMETRIEINVASION

Myometrieinvasion är, som tidigare nämnts, klart korrelerad till risk för pelvin lymfkörtelmetastasering (se prognostiska och behandlingsprediktiva faktorer). För att kunna använda information om myometrieinfiltration för riskgruppering och basera beslut om lymfkörtelutrymning på denna måste man försöka fastställa sådan infiltration preoperativt, såsom nämnts i tidigare avsnitt. Peroperativ bedömning kan endast vara aktuellt i en situation där man är beredd att omedelbart fortsätta med fullständig lymfkörtelutrymning. Peroperativt kan man använda sig av antringen fryssnitt eller makroskopisk bedömning.

Vid peroperativ makroskopisk bedömning öppnas uterus direkt efter hysterektomi och tumörstorlek, eventuellt cervikalt engagemang och invasionsdjup bedöms visuellt. Värdet av peroperativ makroskopisk bedömning av myometrieinfiltration har adresserats i minst 10 publikationer under de senaste 20 åren med påvisad överensstämmelse med mikroskopisk bedömning mellan 72 och 91 % (6-11). I många studier har man sett att den makroskopiska bedömningen ligger i paritet med fryssnitt.

Peroperativ bedömning av cervixengagemang är, i likhet med ovanstående, endast relevant på de kliniker som kan fortsätta operationen med en fullständig lymfkörtelutrymning. Det är också viktigt att eventuell peroperativ makroskopisk bedömning gjord på uppskuret hysterektomipreparat görs enligt fast lokal rutin utarbetad av både tumörkirurg och patolog. Vid lågt stadium och grad är fryssnitt mindre pålitligt (se patologi avsnittet). Stor diskrepans visades också i bedömningen mellan gynekologiskt specialiserade och allmänna patologer (12-16).

LYMFKÖRTELUTRYMNING

Endast en liten andel av lymfkörtelmetastaser kan palperas. Mindre än 30-50 % kan bli kliniskt upptäckta (17,18). Fyrtiosju procent av positiva lymfkörtlar är <1 cm och 37 % är <2 mm (19,20).

Frågan om lymfadenektomi är mycket kontroversiell och det finns ingen konsensus, förutom att lymfadenektomi inte skall göras på patienter med låg risk för metastaser. I GOG 33 studien (17) som lagt grunden för FIGOs beslut om att gå över till en kirurgisk stadiindelning definierades lågriskgruppen som patienter med en risk för lymfkörtelmetastaser på mindre än 5 %. Lymfadenektomi i denna grupp ansågs inte motiverad. Patienter med endometriecancer grad 1 och djupinfiltration, grad 2 med infiltration samt alla grad 3 har åtminstone 5 % risk för lymfkörtelmetastaser (17, 21). I en annan studie med 251 patienter med endometrioida tumörer med diameter <2 cm och grad 1-2 med invasion <50 % fann man inte något fall med lymfkörtelmetastaser (22).

Om det föreligger metastaser i pelvina lymfkörtlar är risken för samtidig paraaortal körtelmetastasering 40-60 % (12, 23, 28, 29, 30). Däremot är metastaser i paraaortala körtlar, utan positiva pelvina körtlar, sällsynta (2-9 %) enligt flera författare (23-27). En studie från Mayokliniken fann dock en högre andel (16 %) isolerade positiva paraaortala metastaser (28). Studien innefattande 281 patienter med hög risk för metastasering. Dessa patienter genomgick systematisk pelvin och dessutom hög (upp till njurkärnen) paraaortal lymfkörtelutrymning och 63 (22%) hade positiva körtlar. Av dessa 63 patienter med positiva körtlar hade 19 (33%) endast körtelmetastasering i bäckenet, 29 patienter (51%) hade positiva körtlar både i bäckenet och paraaortalt medan 9 patienter (16%) enbart hade paraaortal metastasering. Man fann dessutom att 77 % av de patienter som hade paraaortal metastasering hade positiva lymfkörtlar ovanför arterica mesenterica inferior. En tänkbar förklaring till detta kan vara direkt spridning via lymfbanor från adnexa. Icke endometrioid histologi ökar risken för körtelmetastasering .

Det finns inga randomiserade studier som jämför komplett lymfkörtelutrymning med "sampling". Mariani rapporterar dock signifikant färre lymfkörtelrecidiv hos patienter som genomgått mer komplett lymfkörtelutrymning (mer än 10 körtlar) (31), Cragun påvisar bättre överlevnad för patienter med G 3 tumörer och mer än 11 körtlar borttagna (32) och Lutman rapporterar en signifikant bättre total och progressionsfri överlevnad hos högriskpatienter med mer än 12 borttagna körtlar (33).

Enligt några orandomiserade, nyligen publicerade studier medför paraaortal lymfadenektomi en terapeutisk nytta (31, 35). I den så kallade SEEPAL-studien studerades 671 patienter med endometrie-cancer opererade på två olika sjukhus med antingen systematisk pelvin lymfkörtelutrymning (Hokkaido Cancer Center, 325 patienter) eller systematisk pelvin och paraaortal lymfkörtelutrymning (Hokkaido University Hospital, 346 patienter). Den totala överlevnaden var signifikant bättre efter pelvin och paraaortal utrymning i både medel- och högriskgrupperna. Ingen skillnad observerades i lågriskgruppen (låg-risk = stadium IA - IB FIGO 1988), endometrioid typ, utan LVSI; högrisk = III och IV; medelhög risk = alla andra). Medel- och högriskgruppen fick adjuvant behandling i form av radioterapi eller kemoterapi. Dock var behandlingen olika mellan sjukhusen och i gruppen med endast pelvin utrymning fick 23 % radioterapi och 27 % kemoterapi medan 47 % i gruppen som omfattade även paraaortal körtelutrymning behandlades med adjuvant kemoterapi och endast 1 % med radioterapi. Multivariat analys visade, oberoende av vartannat; bättre överlevnad efter paraaortal utrymning och efter kemoterapi (35).

I en stor retrospektiv studie innefattande 39 396 kvinnor med endometrie-cancer jämfördes 12 333 kvinnor som genomgått lymfkörtelutrymning med 27 063 som inte genomgått detta. Man visade att omfattningen av lymfkörtelutrymningen var förknippad med bättre överlevnad för kvinnor med medel- och högriskcancer däremot noterades ingen överlevnadsvinst av lymfkörtelutrymning hos kvinnor med stadium I samt grad 1-2. (36). Smith et al. har gjort ett intressant tillägg till ovanstående studie med ett utökat material från SEER (42 184 patienter med endometrie-cancer, varav 19 331 opererades med lymfadenektomi). Även här fann man att relativa risken (RR) att dö i endometrie-cancer var lägre efter lymfadenektomi och ännu lägre om mer än 11 körtlar avlägsnats i båda fallen jämfört med ingen lymfadenektomi (HR 0,78 respektive 0,69). Emellertid var RR för död i andra orsaker 22 % lägre om >11 körtlar avlägsnades jämfört med ingen lymfadenektomi (HR 0,77) och RR för hjärtdöd var 18 % lägre i den grupp som fått mer än 11 körtlar borttagna (HR 0,82) (37).

Detta illustrerar risken med retrospektiva undersökningar och antyder att selektionsmekanismer spelar en stor roll för resultaten. Man bör också titta på den absoluta överlevnaden och inte enbart HR och p-värden i epidemiologiska material. Femårsöverlevnaden var 88,0 % utan lymfadenektomi jämfört med 89,7 % om mer än 11 körtlar tagits bort. Denna lilla, kliniskt obetydliga skillnad är höggradigt statistiskt signifikant ($P < 0,0001$) p.g.a. det stora antalet patienter.

Två prospektiva randomiserade studier visar dock ingen överlevnadsvinst om körtelutrymning gjordes. I den stora MRC ASTEC-studien inkluderades 1 408 kvinnor med diagnosen endometrie-cancer som bedömdes vara begränsad till uterus. Hälften av patienterna randomiserades till standard kirurgi med hysterektomi, BSO, cytologi och körtelpalpation/inspektion och hälften till kirurgi enligt ovan plus lymfkörtelutrymning. Det förelåg en viss skillnad avseende andel patienter med klarcellig eller serös cancer mellan grupperna, 31 (4 %) respektive 49 (7 %), i övrigt var grupperna väl balanserade. Med en median på 12 extirperade körtlar var andelen patienter med positiva körtlar 2,4 %, 9 % respektive 24 % i låg- respektive högrisk grupperna. Andelen laparoskopiska operationer var densamma i bägge grupperna. Operationstiden var 50 % längre i lymfadenektomigruppen och fler kvinnor drabbades av komplikationer som ileus, djup ventrombos, lymfocele och sårruptur. Tvåhundra-tjugosju kvinnor i standard- och 228 i lymfadenektomigruppen behandlades postoperativt med adjuvant strålbehandling som resultat av en andra randomisering och oberoende av körtelstatus. Lymfadenektomerade kvinnor drabbades oftare av allvarliga strålrelaterade komplikationer. Med en medianuppföljning på 37 månader var 5-årsöverlevnaden 81 % och 80 % i standard-, respektive lymfadenektomigruppen (38,39).

Den andra randomiserade studien inkluderade 514 kvinnor till systematisk pelvin lymfadenektomi eller standardoperation. Medianantalet avlägsnade körtlar var 30 (22-42 st) i lymfadenektomigruppen. Tio procent av de lymfadenektomerade patienterna hade positiva körtlar. Både tidiga och sena komplikationer förekom signifikant oftare i experimentarmen (81 mot 34, $P < 0,001$). Operationstid och sjukhusvistelse var signifikant längre efter körtelutrymning. Postoperativ adjuvant behandling ordinerades som "doctor's choice" utan någon signifikant skillnad mellan grupperna. Sjukdomsfri och total överlevnad var likvärdig i bägge grupperna (81 och 86 % i lymfadenektomi- respektive 82 och 90 % i standardgruppen). Lymfkörtelstatus var en signifikant prognostisk faktor för sjukdomsfri ($P = 0,005$) och total överlevnad ($P = 0,04$) (40).

Bägge studierna analyserades i en Cochranesammanställning från 2010 med slutsatsen att det inte finns evidens för en terapeutisk effekt av lymfadenektomi. Mot en lymfkörtelutrymning talar också en ökad komplikationsrisk (41).

Sammanfattningsvis kan man säga att det inte finns någon stark evidens för terapeutisk effekt av lymfkörtelutrymning men att den kan ge diagnostisk information för att styra postoperativ behandling. Genom adekvat lymfkörtelutrymning kan man minska antalet patienter som kommer att genomgå adjuvant strålbehandling.

SENTINEL NODE

Vid endometriecancer är denna metod mycket kontroversiell. Olika studier har evaluerat injektionsställe (i cervix, myometriet genom serosa eller via hysteroskopi) (42). Metoden kan betraktas som experimentell och kan inte rekommenderas i klinisk praxis.

LAPAROSKOPI VERSUS LAPAROTOMI

Fem randomiserade kliniska studier, av god kvalitet samt en metaanalys från 2009 behandlar denna fråga (43). Sammanfattningsvis finns ingen signifikant skillnad mellan laparoskopi och laparotomi vad gäller total, sjukdomsfri eller cancerspecifik överlevnad, antal borttagna pelvina körtlar, antal borttagna paraaortala körtlar eller peroperativa komplikationer. Däremot finns det en tydlig och signifikant skillnad i operationstid (längre vid laparoskopi), blödning (mindre vid laparoskopi) samt postoperativa komplikationer (färre vid laparoskopi).

Det finns stark evidens för att laparoskopi halverar frekvensen av postoperativa komplikationer.

ROBOTASSISTERAD LAPAROSKOPISK KIRURGI

Denna metod har använts sedan cirka 5 år och är att betrakta som laparoskopisk kirurgi med ett kvalificerat hjälpmedel. Det finns därför sannolikt ingen anledning att tro att resultaten vad gäller överlevnad skulle skilja sig från icke robotassisterad laparoskopisk kirurgi. Antalet studier är få (44-47). De fall skillnader i antal borttagna lymfkörtlar, blödning, komplikationer och vårdtid som visats talar samtliga till fördel för robotassisterad kirurgi jämfört med icke robotassisterad laparoskopisk eller öppen kirurgi. Operationstiden för robotassisterad kirurgi anges vara kortare än för traditionell laparoskopi men längre än för öppen kirurgi. Flera studier talar för att robotassisterad laparoskopi är särskilt fördelaktigt vid samtidig obesitas. Man bör vid bedömningen av dessa resultat ha i åtanke att dessa studier jämför robotassisterad kirurgi som är en relativt ny metod med traditionell laparoskopi som är en etablerad metod. Det som huvudsakligen talar emot robotassisterad kirurgi är bristande hälsoekonomiska data då metoden i sig är dyr.

I en nyligen utförd Health Technology Assessment (HTA) från Göteborg år 2009 som omfattade de då tillgängliga 7 jämförande studierna och en fallstudie (samtliga orandomiserade) konkluderas, i en samlad bedömning av evidensläget att "Det föreligger ett otillräckligt vetenskapligt underlag med avseende på patientnyttan av samtliga studerade utfallsvariabler för robotassisterad kirurgi jämfört med öppen kirurgi och laparoskopisk kirurgi (enbart corpuscancer) vid cervix- och corpuscancer. Det är viktigt att utföra prospektivt randomiserade studier för att bedöma metodens potential och eventuella fördelar gentemot konventionell öppen kirurgi..." (48).

RADIKAL HYSTEREKTOMI VID STADIUM II

I litteraturen visas i retrospektiva genomgångar att radikal hysterektomi vid känt cervikalt cancerengagemang medför en överlevnadsvinst (49-53). Med "radikal hysterektomi" menas oftast hysterektomi medtagande åtminstone den mediala hälften av parametrierna, paracervicalvävnad (med ligering av a. uterinae alldeles medialt om uretären) och ordentlig vaginalmanschett. Det vill säga radikal hysterektomi av typ B2 enligt Queleu och Morrows klassifikation (54). I en annan retrospektiv sammanställning har man inte kunnat finna någon överlevnads fördel med detta ingrepp (55).

Det finns inga prospektiva randomiserade studier som belyser frågan. Endometriecancer stadium II är en heterogen grupp och data från stora retrospektiva serier är svårvärderade, bl.a. då information om lymfkörtelutrymning, inklusion av icke endometrioida typer, pre- eller postoperativ adjuvant behandling m.m. ofta är dåligt beskrivet.

I en modern stor men retrospektiv studie med data från 17 SEER-register inkluderades 1 577 patienter med endometriecancer stadium IIA-B (FIGO 1988). Samtliga patienter hade genomgått lymfadenektomi med negativa körtlar. Icke endometrioida typer var exkluderade. Information om postoperativ strålbehandling fanns. Sjuuttiosex procent av patienterna opererades med enkel hysterektomi och 24 % genomgick radikal operation. Man fann ingen säker överlevnadsskillnad mellan de som opererats med radikal hysterektomi och patienter som enbart genomgått enkel hysterektomi (HR 0,86; 95% CI 0,61-1,23). Däremot tycktes postoperativ adjuvant strålbehandling förbättra överlevnaden, särskilt hos patienter med prognostiskt ogynnsamma faktorer (hög grad, preoperativt makroskopiskt cervikalt engagemang). Författarna menar också att "högrisk"-stadium II möjligen har en fördel av att behandlas med radikal hysterektomi i kombination med postoperativ radioterapi (54).

Det finns således otillräcklig evidens för att operera patienter med preoperativt känd stadium II sjukdom med radikal hysterektomi. I retrospektiva studier har patienter med tidigare stadium IIA och IIB sjukdom blandats vilket gör det svårt att bedöma effekten av en utvidgad operation. Cirka 10-12 % av patienter med stadium II cancer har metastasering till parametrierna (50, 56-57) varför det är logiskt att i enlighet med gängse kirurgiska principer ändå operera patienter med makroskopiskt cervixengagemang med modifierad radikal hysterektomi. Ingreppet kan göras enligt Qureleu och Morrows typ B2 med bibehållen parametriedissektion men med minskad risk för påverkan på nervfunktionen till blåsa och tarm.

TUMÖRREDUCERANDE KIRURGI VID AVANCERAD ENDOMETRIECANCER

En kontroversiell fråga har varit vilken roll tumörreducerande kirurgi har vid avancerad endometrie-cancer. Barlin och kollegor har gjort en metaanalys av fjorton retrospektiva studier som analyserat 672 patienter med avancerad primär eller recidiverande endometrie-cancer. Statistiskt signifikanta variabler associerade med förlängd medianöverlevnad var andelen patienter som genomgått komplett tumörreduktion, adjuvant strålbehandling eller fått adjuvant kemoterapi. Tio procent ökning av andelen komplett tumörreducerade resulterade i en medianöverlevnadsförlängning på 9 månader. Motsvarande ökning av andelen strålbehandlade förlängde medianöverlevnaden med 11 månader, medan 10 % ökning av andelen som fick kemoterapi resulterade i 10 månader förkortad medianöverlevnad. Multi-variantanalys kunde inte göras. Författarna antog att den negativa korrelationen mellan kemoterapi och medianöverlevnad berodde på selektionsmekanismer (58).

SEKUNDÄR KIRURGI

I en situation där en patient preoperativt bedömts tillhöra lågriskgruppen och följaktligen opererats med enkel hysterektomi utan lymfkörtelutrymning och där patienten postoperativt visar sig tillhöra den postoperativa högriskgruppen, exempelvis på grund av operations-PAD kan en kompletterande operation med lymfkörtelutrymning vara aktuell. I sådana fall (särskilt efter en laparoskopisk hysterektomi) kan en kompletterande lymfkörtelutrymning utföras laparoskopiskt. Patientens situation bör dock diskuteras vid multidisciplinär konferens innan beslut om vidare åtgärder tas.

KIRURGISK TEKNIK

Syftet med preoperativ utredning är få en uppfattning om tumörutbredning och operabilitet. Alla patienter som bedöms vara i medicinskt skick för operation bör opereras oberoende av stadium. Vid pre- eller peroperativa tecken på uppenbart makroskopiskt cervixengagemang bör patienten genomgå en modifierad radikal hysterektomi. Vid avancerad tumör eftersträvas maximal tumörreduktion men definitivt beslut om operation fattas först efter multidisciplinär konferens.

Operationen bör utföras av en van operatör, som behärskar extraperitoneal dissektionsteknik och som vid behov har tillgång till urologisk och/eller tarmkirurgisk hjälp. Vid pre- eller peroperativ misstanke på cervixengagemang bör patienten genomgå en modifierad radikal hysterektomi.

Kraftigt överviktiga patienter, hos vilka risken för tumörens engagemang i övre delen av buken bedöms vara liten, bör opereras med laparoskopi eller, vid öppen kirurgi, med fördel via Pfannenstielsnitt för att minska risken för sårkomplikationer efteråt. Komplikationsfrekvensen är lägre med laparoskopisk kirurgi.

LAPAROTOMI

Buken öppnas och sköljs med 200 ml Ringer-Acetat eller fysiologisk koksaltlösning som skickas för cytologi. Förhållandena i bukhålan kartläggs som vid ovarialcancer med inspektion och palpation av levern, diafragmakupolerna, oment, paraaortala lymfkörtlar, parakoliska rännor, hela tarmen och mesenteriet. I lilla bäckenet kartläggs tumörens utbredning och eventuell överväxt på blåsa, adnexa och bäckenväggar noteras.

Hysterektomin påbörjas med att sätta peanger över uterushörnen för att förhindra eventuellt tumörspill från kaviteten. Dissektionsarbetet måste vara mer omfattande vid hysterektomi med malign diagnos och en väl synlig vaginalmanschett runt om cervix är ett minimikrav. Efter delning av rotundaligamentet och peritoneum parietale mot infundibulopelvicum kan lymfkörtlar vid iliakakärl och i obturatoriuslogen inspekteras och eventuellt extiperas.

Vid tumörspridning utanför uterus eftersträvas maximal tumörreduktion med supra- och/eller infrakolik omentektomi. Kliniskt uppenbara (helst fryssnittsverifierade) lymfkörtelmetastaser bör avlägsnas, men total lymfkörtelutrymning skall då inte göras eftersom strålbehandling är indicerad och kombinationen av lymfkörtelutrymning och strålbehandling ökar komplikationsfrekvensen. Om resektionen inte är möjligt skall suspekta förändringar biopsieras och därefter markeras med metallclips. Lymfkörtelutrymning bör endast göras på patienter i högriskgruppen.

Den paraaortala lymfkörtelutrymningen startas med att peritoneum öppnas över aortabifurkationen varefter kärlanatomi och uretärers förlopp visualiseras. Ofta behöver caecum mobiliseras för att ge tillgång till det paraaortala utrymmet. De paraaortala lymfkörtlarna skall avlägsnas separat från höger och vänster sidan, interaortocavalt samt ovanför och nedanför a. mesenterica inferior. Proximal gräns för utrymningen är vänster njurven och den översta gränsen skall markeras med clips liksom eventuella förstörade lymfkörtlar som inte låter sig avlägsnas.

Vid den mikroskopiska undersökningen skall lymfkörtlar finnas från samtliga stationer som utrymts: iliaca externa, iliaca interna-obturatorius, iliaca communis, paraaortalt under arteria mesenterica inferioris avgång och paraaortalt ovan arteria mesenterica inferioris avgång (höger och vänster). I patologiremissen skall framgå att antalet körtlar per station önskas angivna. I detta vårdprogram definieras i enlighet med Mariani et al (59) adekvat pelvin lymfkörtelutrymning som mer än 10 lymfkörtlar från bäckenet och adekvat paraaortal lymfkörtelutrymning som minst 5 lymfkörtlar. Enligt 2009-års gynopregistern genomgång var medianen av antalet utförskaffade pelvina lymfkörtlar 10 på höger sida och 9 på vänster sida i bäckenet.

Då uterus avlägsnats kan preparatet skäras upp ventralt sagittalt (med ett snitt från kl. 12 till 6) för att kunna bedöma tumörutbredningen, infiltrationsdjup, tumörstorlek och eventuell växt i cervix. Denna procedur bör som rutin ske efter överenskommelse med lokal patologföreträdare. Peroperativ bedömning av cervixengagemang skall endast göras om man är beredd att fortsätta operationen med lymfkörtelutrymning. Bedömning av cervixengagemang är särskilt viktigt hos patienter som preoperativt misstänks tillhöra lågrisk gruppen. Om makroskopisk bedömning stärker misstanken, att det rör sig om cervikalt stromaengagemang, bör lymfkörtelutrymning göras.

Vid typ2 tumörer bör också omentektomi göras (infra- och eventuellt suprakolik) och biopsier tas från peritoneum som vid kirurgi vid ovarialcancer. Vid makroskopisk spridning till omentet bör en fullständig tumörfrihet här eftersträvas.

LAPAROSKOPI

Såväl enkel som radikal hysterektomi samt körtelutrymning i bäcken och paraaortalt kan utföras laparoskopiskt. Ingreppet följer samma principer som vid öppen kirurgi. Ingreppet skall inledas med en noggrann inspektion av hela bukhålan, sköljvätska för cytologi och stängning av tuborna för att undvika retrograd spridning av tumörceller vid manipulation av preparatet.

Etablerande och vidmakthållande av tekniken kräver, förutom en god vana vid öppen kirurgi, en mycket god vana vid laparoskopisk teknik för att kunna utföras med acceptabla operationstider och kvalitet. Kända eller misstänkta intraabdominella adherenser är en relativ kontraindikation och kräver en öppen insufflationsteknik. Grav övervikt är försvårande för både laparoskopisk och öppen kirurgi, men om laparoskopisk kirurgi kan genomföras är detta till speciell fördel för denna grupp. Såväl grav övervikt som intraabdominella adherenser kräver en särskilt god laparoskopisk vana. Äldre patienter, eller patienter med kardiopulmonell komorbiditet bör diskuteras speciellt med anestesilog då dessa patienter kan vara känsliga för Trendelenburgläge. Uterus storlek i förhållande till vagina måste tillåta atraumatiskt vaginalt uttagande av uterus så att preparatet inte läderas. Detta gäller speciellt vid uttalad djupväxt och vid stor tumörbörda. Uterus kan med fördel tas ut via preparatpåse för att inte spilla tumörceller i bukhålan.

LAPAROSKOPISK ASSISTERAD VAGINAL HYSTEREKTOMI (LAVH)

Användande av LAVH i selekterade patientgrupper har funnit bred acceptans internationellt och betraktas inte längre som kontroversiellt. På kliniker, där det finns både laparoskopisk och tumörkirurgisk kompetens, kan behandlingen av corpuscancer även omfatta LAVH. Operationen påbörjas som en diagnosisk laparoskopi, där man bedömer cancerens utbredning. Buksköljvätska tas och man fortsätter med att koagulera tuborna så att ett eventuellt spill förhindras. Ovarialkärlen kan med fördel delas med laparoskopisk teknik och resterande delen av hysterektomin kan göras med vaginal teknik.

Vaginal hysterektomi kan betraktas som ett alternativ till enbart strålbehandling hos patienter med kontraindikation mot abdominell kirurgi och kan oftast göras i spinalbedövning. Den kirurgiska stadiindelningen blir dock vid vaginal hysterektomi inkomplett, då man inte kan kartlägga buken. Dessutom kan transvaginal salpingo-ooforektomi vara tekniskt svårt att utföra. Vaginal hysterektomi bör därför göras då patienten har starka kontraindikationer mot abdominell/laparoskopisk kirurgi.

SAMMANFATTNING

- Alla patienter som bedöms vara operabla opereras primärt.
- Laparoskopisk hysterektomi rekommenderas i första hand
- Bukvätska/sköljvätska för cytologi skall tas i vid inledningen av operationen
- Operationen bör utföras av en van tumörkirurg och skall omfatta adekvat hysterektomi, SOE bilateralt, kartläggning av förhållandena i buken och, vid tumörspridning utanför uterus, maximal tumörreduktion
- Lymfkörtelutrymning för stadiindelning bör göras endast i högriskgruppen
- "Lymfkörtelsampling" är en odefinierad procedur och rekommenderas inte
- I detta vårdprogram definieras adekvat pelvin lymfkörtelutrymning som totalt minst 10 utförskaffade och adekvat paraaortal lymfkörtelutrymning som minst totalt 5 utförskaffade lymfkörtlar.
- Lymfkörtelstatus skall bedömas peroperativt. Alla metastasmisstänkta lymfkörtlar skall om möjligt avlägsnas (med clipsmarkering av tagstället) eller åtminstone biopsieras och clipsmarkeras
- Vid typ 2 tumörer bör operationen även innefatta omentektomi och peritoneal biopsier som vid ovarialcancerkirurgi
- Vid uppenbart kliniskt cervixengagemang rekommenderas en modifierad radikal hysterektomi

REFERENSER (PRIMÄR KIRURGI)

1. Saga, Y. Imai, M: Jobo et al: Is peritoneal cytology a prognostic factor of endometrial cancer confined to the uterus. *Gynecol Oncol* 2006; Oct 103: 277-
2. Kashimura M, Sugihara K, Toki N, Masuura Y et al. The significance of peritoneal cytology in uterine cervix and endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1997; Dec 67: 285-90
3. Ebina Y, Hareyama H, Sakuragh N et al. Peritoneal cytology and its prognostic value in endometrial carcinoma. *Int Surg* 1997; 82: 244-248
4. Tebeu PM, Popowski GY, Verkooijen HM et al: Impact of peritoneal cytology on survival of endometrial cancer patients treated with surgery and radiotherapy. *Br J Cancer* 2003; 89: 2023-2026
5. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: Enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 470-473
6. Marcickiewicz J, Sundfeldt K. Accuracy of intraoperative gross visual assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011 Aug; 90(8): 846 -851
7. Ghaemmaghami F, Aminimoghaddam S, Modares-Gilani M et al. Assesment of gross examination and frozen section of uterine specimen in endometrial cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 6: 685- 689
8. Franchi M, Ghezzi F, Melpignano M et al. Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 3: 357-361
9. Vorgias G, Hintipas E, Katsooulis M, Kalinoglou N, Dertimas B, Akrivos T. Intraoperative gross examination of myometrial invasion and cancer infiltration in patients with endometrial cancer: Decision-making accuracy. *Gynecol Oncol* 2002; 3: 483-486

10. Yahata T, Aoki Y, Tanaka K. Prediction of myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma. Comparison of magnetic resonance imaging, transvaginal ultrasonography, and gross visual inspection. *Eur J Gynecol Oncol* 2007; 3: 193-195
11. Fotiou S, Vlahos N, Kondi-Pafiti A, Zarganis P, Papakontantinou K, Creatsas G. Intraoperative gross assessment of myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer: Role of tumor and size. *Gynecol Oncol* 2009; 3: 517-520
12. Quinlivan JA, Petersen RW, Nicklin JL: Accuracy of frozen section for the operative management of endometrial cancer. *British J Obstet Gynecol* 2003; 8: 798-803.
13. Fumovitz M, Slomovitz B, Diljeet K et al. Frozen section analyses as predictors of lymphatic spread in patients with early-stage endometrial cancer. *J Am Coll Surg* 2004; 3: 388-393
14. Kucera E, Kainz C, Reinthaller A, Sliutz G, Leodolter S; Kucera H, Breitenecker G. Accuracy of intraoperative frozen-section diagnosis in stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Obstet* 2000; 49: 62-66
15. Case AS, Rocconi RP, Straughn JM, Conner M et al. A prospective blinded evaluation of the accuracy of frozen section for the surgical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 6: 1375-1379
16. Egle D, Grisseemann B, Zeimet AG, Miller-Holsner E, Marth C. Validation of intraoperative risk assessment on frozen section for surgical management of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008; 3: 286-292
17. Creasman, WT, Morrow, CP, Bundy, BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60:2035.
18. Lo K, Cheung T, Yu M, Yim F, Chung T. The value of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer to avoid unnecessary radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 6: 863-869
19. Giardi F, Petru E, Heydarfadai M, Haas J, Winter R. Pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 177-80.
20. Chuang L, Burke TW, Tomos C et al. Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assessment of retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 1995; 2: 189- 193
21. Boronow, RC, Morrow, CP, Creasman, WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63:825.
22. Mariani, A, Webb, MJ, Keeney, GL, et al. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary?. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1506.
23. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Anatomical and pathological study of retroperitoneal nodes in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 4: 322-327
24. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Podratz KC. Routes of lymphatic spread: a study of 112 consecutive patients with endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2001; 81: 100-04
25. Mariani A, Webb MJ, Galli L, Podratz KC. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node positive endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2000; 76: 348.
26. Yenen MC, Dilek S, Dede M, Goktolga U, Deveci MS, Aydogu T. Pelvic-para-aortic lymphadenectomy in clinical Stage I endometrial adenocarcinoma: a multicenter study. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2003; 24: 327-29.
27. Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastases in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2009; 2:236-238
28. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008; 1: 11-18
29. Arango HA, Hoffman MS, Roberts WS, DeCesare SL, Fiorica JV, Drake J. Accuracy of lymph node palpation to determine need for lymphadenectomy in gynaecological malignancies. *Obstet Gynecol* 2000; 4: 553-556

30. Mariani A, Keeney GL, Aletti G, Webb MJ, Haddock MG, Podratz KC. Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecol Oncol* 2004; 3: 833-8
31. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA et al. Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2006; 101:200 - 208
32. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3668-3675
33. Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, et al. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecol Oncol*. 2006;102:92-97.
34. Trimble EL, Kosary C, Park RC. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 340-43.
35. Todo Y, Kato H, Kanecheuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 9721: 1165-1172
36. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006; 107:1823 - 1830.
37. Smith DC, Macdonald OK, Lee CM, Gaffney DK. Survival impact of lymph node dissection in endometrial adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;1:255-261.
38. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; 9658: 125-136
39. Blake P, Swart AM, Orton J 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; 9658: 137-146
40. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 23: 1707-1716
41. May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD007585. Review
42. Niikura, H, Okamura, C, Utsunomiya, H, et al. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 92:669.
43. Palomba, S, Falbo, A, Mocciaro, R, et al. Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Gynecol Oncol* 2009; 112:415.
44. Veljovich, DS, Paley, PJ, Drescher, CW, et al. Robotic surgery in gynecologic oncology: program initiation and outcomes after the first year with comparison with laparotomy for endometrial cancer staging. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:679.
45. Boggess, JF, Gehrig, PA, Cantrell, L, et al. A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: robotic assistance, laparoscopy, laparotomy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:360.
46. Seamon, LG, Bryant, SA, Rheume, PS, et al. Comprehensive surgical staging for endometrial cancer in obese patients: comparing robotics and laparotomy. *Obstet Gynecol* 2009; 114:16.
47. Seamon, LG, Cohn, DE, Henretta, MS, et al. Minimally invasive comprehensive surgical staging for endometrial cancer: Robotics or laparoscopy?. *Gynecol Oncol* 2009; 113:36.
48. Är robotassisterad laparoskopisk kirurgi överlägset öppen kirurgi eller laparoskopisk kirurgi (enbart corpus) vid cervix cancer och corpuscancer avseende mortalitet och morbiditet? HTA rapport 20090609, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
49. Cohn DE, Woeste EM, Cacchio S et al. Clinical and pathological correlates in surgical stage II endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1062-1067

50. Sartori E, Gadducci A, Landoni F et al. Clinical behavior of 203 stage II endometrial cancer cases: The impact of primary surgical approach and of adjuvant therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11:430-437
51. Boente M, Yordan E, McIntosh D et al. Prognostic factors and long-term survival in endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 315-322
52. Orolezzoli JP, Siolefic S, Olawaiye A, Oliva E, delCarmen MG. Stage II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: clinical implications of cervical stromal invasion. *Gynecol Oncol* 2009;113:316-323
53. Ayhan A, Taskiran C, Celik C Yuce K. The long term survival of women with surgical stage II endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 9-13
54. Querleu D, Morrow PC. Classification of radical hysterectomy. *Lancet* 2008; 9:297-303
55. Wright J, Fiorelli J, Kansler A et al. Optimizing the management of stage II endometrial cancer: the role of radical hysterectomy and radiation. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 114: 523-529
56. Ahmad K, Kin Y, Deppe G et al. Radiation therapy in stage II carcinoma of the endometrium. *Cancer* 1989; 63: 854-858
57. Yura Y, Tauchi K, Koshiyama M et al. Parametrial involvement in endometrial carcinomas: Its incidence and correlation with other histological parameters. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 114-119.
58. Barlin JN, Isha P, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010;118:14-18.
59. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2006;101:200-208.

STRÅLBEHANDLING

POSTOPERATIV STRÅLBEHANDLING

Vaginal BT har en lång tradition vid endometrie-cancer och har använts i nästan alla stadier men en skyddande effekt noteras enbart inom strålbehandlad vävnadsvolym. Targetvolymen kan variera från enbart vaginaltopp, till övre 1/3 av vagina, till övre 2/3 av vagina eller hela vagina. Eftersom normalvävnaden i den nedre tredjedelen av vagina är mest strålkänslig har man velat undvika att behandla denna del. Distala vaginala metastaser förekommer men är då ofta del i en spridd sjukdom.

Tekniken kan variera med avseende på dosrat, doser, specifikation av dosen, applikatorer och targetvolym. Idag vet vi inte exakt hur den optimala tekniken, dosen och fraktioneringen skall se ut. Biverkningar är få men nära relaterade till behandlingsvolymens storlek, total dos och inte minst dos per fraktion vid högdosratteknik (1). De tekniker, doser och fraktioneringar som används idag är förenade med få biverkningar, väl tolerabla och kräver små resurser samt kan ges polikliniskt (2-4).

De befintliga randomiserade studier som finns idag talar för att kvinnor vars tumör tillhör medelhög riskgrupp (35 % av all corpuscancer) kan erbjudas postoperativ vaginal brachyterapi för att minska risken för lokala recidiv även om överlevnaden inte påverkas. Även patienter vars tumör tillhör högriskgruppen (15 %) behandlas ofta med vaginal brachyterapi i tillägg till postoperativ extern strålbehandling även om detta tillägg inte är ordentligt utvärderat i kliniska studier. Lågriskgruppen (50%) skall däremot behandlas med enbart kirurgi (5). Den vaginala strålbehandlingen tolereras bättre än extern strålbehandling, ger lika god kontroll av vaginala metastaser och bättre livskvalitet (5,6). Kontrollen av övriga typer av bäckenrecidiv är dock sämre jämfört med extern strålbehandling eller kombinerad extern strålbehandling och brachyterapi. Denna skillnad resulterar dock, som sagt inte i en försämrad överlevnad (total eller cancerspecifik) men ett signifikant försämrat tumörfritt intervall efter kirurgin (5-7).

Extern strålbehandling (ERT) riktad mot bäckenets lymfkörtelstationer påverkar också frisk vävnad i riskorganen (urinblåsan, rektum, sigmoideum, tunntarm och skelett). För att reducera denna risk har man på senare tid börjat använda "intensity modulated radiotherapy" (IMRT) och "volumetric modulated arc therapy" (VMAT) teknik med många strålfält, som kan skräddarsys bättre till targetvolymen och reducerar volymen av riskorganen som bestrålas med hög dos. Denna behandlingsteknik är dock mer resurskrävande och tar längre tid att genomföra.

Vanligtvis används dock 4-fältsteknik (box-teknik) till 46,0 Gy med 2,0 Gy eller 1,8 Gy per fraktion, fem fraktioner per vecka. Övre fältgräns vid disken L4-L5 samt nedre fältgräns vid nedre delen av foramina obturatoria. Den externa behandlingen kan kombineras med vaginal BT, ex. 4 fraktioner om vardera 2,5 Gy (hög-dosrat) doserat på 5 mm från applikatorns yta.

Vid högriskcancer av typen UPSC och klarcellig cancer finns lovande resultat rapporterade från Mayo-kliniken (8) med strålbehandling mot hela buken. Man har i denna studie rapporterat en 10-årig cancerspecifik överlevnad på 72% i denna patientgrupp. Komplikationsfrekvensen var låg efter denna behandling jämfört med andra behandlingsalternativ i denna situation.

Det finns 7 randomiserade prospektiva studier som analyserar frågan om nytta med postoperativ strålbehandling till patienter med endometrie-cancer stadium I-II.

I en norsk studie inkluderades 540 patienter i stadium I under perioden 1968 – 1974. Samtliga patienter hade opererats med enkel hysterektomi + bilateral salpingoophorektomi (TAH + BSO). Ingen lymfkörtelutrymning utfördes. Alla patienter fick vaginal BT. Patienterna randomiserades oavsett substadium, FIGO-grad eller morfologisk typ till pelvin ERT eller observation. Studien publicerades 1980 och samtliga patienter var då 5-års uppföljda. Man fann ingen skillnad i 5-årsöverlevnad (BT 89 %, ERT 91 %). Nio årsöverlevnaden var 90 respektive 87 %. Frekvensen lokoregionala recidiv var dock signifikant lägre i ERT-gruppen (2%) jämfört med BT-gruppen (7%). Möjligen förelåg en icke signifikant överlevnadsvinst för högriskgruppen (FIGO-grad 3 + djup myometrie invasion) (9).

GOG 99 studien inkluderade 392 evaluerbara patienter med stadium IB, IC, IIA (ockult) eller IIB (ockult). Serösa och klarcellscarcinom exkluderades. Samtliga patienter opererades med TAH + BSO + pelvin och låg paraaortal körtelutrymning (upp till a. mesenterica inferior). Postoperativt randomiserades patienterna till ingen postoperativ behandling eller ERT. Inte heller i denna studie fann man någon signifikant överlevnadsskillnad efter 68 månaders median uppföljning men den beräknade andelen vaginala och pelvina recidiv efter 24 månader var signifikant lägre i ERT gruppen (1,6 % versus 7,4 %) (10).

I PORTEC-1 studien inkluderades 714 patienter med stadium I (grad 1 med djup myometrieinvasion, grad 2 med ytlig eller djup invasion eller grad 3 med ytlig invasion). Serös och klarcellscancer inkluderades under respektive substadium: Samtliga opererades med TAH + BSO. Ingen rutinmässig lymfkörtelutrymning gjordes. Patienterna randomiserades till observation eller pelvin ERT. Ingen signifikant skillnad i 5-årsöverlevnad kunde påvisas (85 % versus 81 %). Liksom i den norska Aaldersstudien var frekvensen lokoregionala recidiv signifikant lägre i ERT gruppen (4 % versus 14 %) (11).

I poolade data från ASTEC och NCIC CTG EN.5 studierna framkom inte heller någon överlevnadsskillnad. Liksom i ovanstående studier fann man dock en signifikant lägre lokoregional recidivfrekvens bland de patienter som randomiserats till ERT. Niohundra fem patienter med endometrie-cancer stadium I-IIA av intermediär eller högrisktyp inkluderades och randomiserades postoperativt till enbart observation +/- BT versus ERT +/- BT. Lymfkörtelutrymning var inte obligatorisk och gjordes på endast 266 patienter. Andelen BT var densamma i båda grupperna (53 %). Femårsöverlevnaden låg på 84 % i båda grupperna medan de lokoregionala recidiven var frekventare i observationsarmen. Man konkluderar att adjuvant ERT inte kan rekommenderas till kvinnor med tidig endometrie-cancer av intermediär eller högrisktyp. Skillnaden i lokala recidiv till fördel för ERT gruppen är liten (4 % versus 7 %) och inte utan toxicitet (12). Värdet av vaginal brachyterapi kan inte utvärderas i dessa studier.

Efter PORTEC-1 genomförde den holländska gruppen PORTEC-2 studien. Här var frågan om BT är lika effektiv som ERT i att förhindra vaginala recidiv med mindre biverkningar och bättre livskvalitet. Fyra-hundratjugosju patienter randomiserades till antingen postoperativ BT eller ERT. Patienterna tillhörde en intermediär riskgrupp. Definitionen var: ålder över 60 år och stadium IC, grad 1-2 eller ålder över 60 år och stadium IB, grad 3 eller alla åldrar och stadium IIA. Patienter med stadium IIA, grad 3 med > 50 % myometrieinvasion exkluderades liksom patienter med serös och klarcellig cancer. Lymfkörtelutrymning var inte tillåten. Med 45 månaders medianuppföljning var den beräknade risken för vaginalt återfall 1,8 % versus 1,6 %) och risken för lokoregionalt recidiv 5,1 % versus 2,1 %). Ingen skillnad förelåg i 5-årsöverlevnad (84,8 % versus 79,6 %) Konklusionen blev att BT är lika effektiv som ERT i att förebygga vaginala recidiv och orsakar lägre gastrointestinal toxicitet. Vaginal BT bör vara den adjuvanta behandling som skall ges till patienter i intermediär riskgrupp (5,6).

I den så kallade "Lågriskstudien" jämförde man postoperativ vaginal BT med observation efter kirurgi hos 645 evaluerbara patienter med stadium IA-IB, endometrioid histologi och FIGO grad 1-2. Totalt registrerade man 26 (4 %) recidiv. Frekvensen lokoregionala recidiv var 2,6 %, och frekvensen distansmetastaser 1,4 %. Vaginala recidiv observerades i 1,2 % efter vaginal BT versus 3,1 % i observationsgruppen (P = 0,114). Biverkningarna var få och av grad 1-2. Dysuri, frekventa vattenkastningar

och inkontinens (2,8 % versus 0,6 %). Sena tarmbiverkningar var ovanliga och skilde sig inte mellan grupperna. Man kan konkludera att, även om vaginal brachyterapi kan ha en effekt på lokoreginala recidivfrekvensen, är denna så pass liten att effekterna av postoperativ vaginal brachyterapi är begränsade. Den totala recidivfrekvensen och överlevnaden skilde sig inte åt mellan grupperna (4).

I en systematisk översikt och metaanalys utförd av Cochrane-gruppen för gynekologisk cancer konstateras en trend mot färre dödsfall efter postoperativ, adjuvant, pelvin ERT vid fall med flera högriskfaktorer, såsom stadium IC och grad 3. Författarna konkluderar att ERT kan ges i denna situation (13). En stor registerstudie från de amerikanska SEER-registren, omfattade drygt 21 000 kvinnor (varav 19 % erhöll adjuvant ERT) visade en förbättrad överlevnad (total och relativ) för kvinnor med stadium IC, grad 1 och stadium IC grad 3 men inte för patienter med stadium IC, grad 2 (14). En signifikant skillnad kvarstod även för de kvinnor som genomgått lymfadenektomi.

Ytterligare en retrospektiv SEER-registerstudie inkluderande 1 577 patienter med stadium II sjukdom (24 % opererade med radikal hysterektomi och 76 % med enkel) visade signifikant förbättrad överlevnad vid adjuvant strålbehandling efter genomgången radikal hysterektomi. Författarna spekulerar i att de patienter som opererats med radikal hysterektomi hade mer avancerat cervixengagemang och/eller morfologiskt malignare tumörer (15). Se även avsnittet om stadium II under kirurgikapitlet.

Vid stadium IIIC har tillägg av extern strålbehandling givit en förbättrad överlevnad jämfört med enbart kirurgi (56 % vs 40 %) och tillägg av vaginal brachyterapi gav en signifikant ytterligare förbättrad överlevnad jämfört med enbart extern behandling (64 % versus 56 %) (16).

I analogi med situationen vid cervixcancer kan man tänka sig att uppnå fördelar med en kombinerad, samtidigt given kemoterapi och radioterapi. En pilotstudie från RTOG och en italiensk preliminär rapport visar att behandlingen kan genomföras och ger mycket god lokal kontroll (17,18). PORTEC-gruppen har på grundval av detta koncept startat en internationell fas-III studie som pågår (PORTEC-3). Även sekventiell kombination av kemoterapi och ERT har visat fördelar framför enbart radioterapi (19).

INTRAUTERINBRACHYTERAPI (BT)

Intrauterin strålbehandling vid corpuscancer har varit en klassisk behandlingsmetod i Sverige med goda behandlingsresultat och begränsade biverkningar. Behandlingstekniken är ett alternativ till kirurgi för patienter med hög operationsrisk till följd av interkurrent sjuklighet. En vanlig fraktionering vid "high-dose-rate" är 8,0 Gy x 6 med referensdosen på serosaytan av corpus uteri. Detta är en kurativ behandling i 70-80% av fallen med tumörutbredning i enbart corpus uteri (20).

STRÅLBEHANDLING VID RECIDIV ELLER AVANCERAD SJUKDOM

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. Dosplanering skall göras med exakt definition av target som vid primärbehandling. Om patienten tidigare fått någon form av adjuvant behandling måste hänsyn tas till detta vid planeringen. I allmänhet ger strålbehandling en god primärläkning av isolerade vaginala recidiv (70-80%) och en 5-årsöverlevnad på 50-75% (21-24). Ett problem är att dessa recidiv många gånger visar sig vara förenade med regionala eller fjärrmetastaser och då är prognosen mycket dålig. I en nyligen publicerad randomiserad studie av lågriskfall var den totala 5-årsöverlevnaden vid recidiv 59 % (5).

Vid tumör i bäckenet, ibland även med vaginal utbredning, behandlas patienten ofta med dosplanerad ERT. Vid kurativ intention ges i allmänhet en extern dos till 46,0 Gy som sedan kompletteras med en "boostdos" externt till delar av bäckenet efter förnyad dosplanering upp till en sammanlagd tumördos på minst 65 Gy. Vaginal brachyterapi kan också bli aktuell i en kombinationsbehandling. Konkromittant kemoradioterapi kan också övervägas i vissa fall.

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. Hos patienter som har uterus kvar kan man i blödningshämmande syfte ge extern strålbehandling över uterus. Olika dos- och fraktioneringsschema kan användas, t.ex. 8 Gy x 1-2 (med 3-4 veckors intervall) eller 7 Gy x 3 med en dags mellanrum mellan fraktionerna.

PARAAORTALA LYMFKÖRTLAR

Paraaortala lymfkörtelmetastaser är i flertalet fall en del i en mera generaliserad metastasering av tumörsjukdomen. Om man enbart har tecken till paraaortal lokalisation 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. Risker för biverkningar ökar ytterligare efter tidigare kirurgi inom det område som skall behandlas. Man bör använda IMRT/VMAT för att skona omkringliggande riskorgan (njurar, medulla, tunntarm). Även om kuration inte alltid uppnås kan man uppnå 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 (25-27)

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 med en stråldos motsvarande 54,0 Gy medan övriga lokaliseringar är mera svårbehandlade och intentionen oftast palliativ.

SOLITÄRA LUNG- ELLER LEVERMETASTASER

Vid enstaka, solitära lung- eller levermetastaser bör man diskutera möjligheten av kirurgi vid multidisciplinär konferens. Strålbehandling kan också ges lokalt med god effekt eventuellt i form av stereotaktisk behandling. I de flesta fall är metastaserna dock multipla med utbredning i båda lungorna eller till mer än en leverlob och då är strålbehandling inte aktuell.

SKELETT

Skelettmetastaser kan behandlas med strålbehandling, ofta enstaka relativt höga doser med god palliativ effekt. På ren smärtindikation är en engångsdos på 8 Gy lika effektiv som fraktionerad behandling (28).

CNS

CNS-metastaser förekommer i enstaka fall och skall behandlas som andra fall av metastaser till hjärnan från andra primärtumörer. Vanlig dosering är 4 Gy per fraktion x 5-6 eller 3 Gy per fraktion x 10. Steroider skall ges för att förebygga strålrelaterat hjärnödem.

ANDRA LOKALISATIONER

Corpuscancer metastaserar ibland till bukväggen (naveln) och andra delar av hudytan och ibland till bröstet, axiller och andra mera ovanliga lokaliseringar. Lokal ERT kan övervägas i dessa fall men med individuell planering och dosering. Hänsyn måste tas till metastaseringsbilden i övrigt och tidigare given behandling.

SAMMANFATTNING

- Det finns stark evidens för att adjuvant extern pelvin strålbehandling signifikant minskar risken för lokoregionala recidiv, men inga hållpunkter för att det påverkar överlevnaden.
- Det finns evidens för att vaginal brachyterapi förebygger vaginala recidiv lika effektivt som pelvin extern ERT och medför bättre livskvalitet än pelvin ERT.
- Intrauterin BT är ett behandlingsalternativ vid primärt icke operabla fall.
- För behandlingsrekommendationer var god se eget kapitel.

Referenser (strålbehandling)

1. Sorbe B, Smeds A-C. Postoperative vaginal irradiation by a high dose-rate afterloading technique in endometrial carcinoma stage I. *Acta Oncol* 28: 679-687, 1989.
2. Sorbe B, Straumits A, Karlsson L. Intravaginal high-dose rate brachytherapy for stage I endometrial cancer: A randomized study of two dose-per-fraction levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 1385-1389, 2005.
3. Small W Jr, Erickson B, Kwakwa F. American brachytherapy society survey regarding practice patterns of postoperative irradiation for endometrial cancer: Current status of vaginal brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 1502-1507.
4. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, Kuhelj J, Kuhelj D, Okkan S, Delaloye J-F, Frankendal B. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: A controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer* 19: 873-878, 2009.
5. Nout RA, Smid V, Putter H et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 375: 816-823, 2010.
6. Nout RA, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Stenfort Kroese MC, Bart NFM, van Bunningen BNFM, Smit VTHBM, Nijman HW, van den Tol PP, Creutzberg CL. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: First results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol* 27: 3547-3556, 2009.
7. Sorbe B, Horvath G, Andersson H, Boman K, Lundgren C, Pettersson B. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma – A prospective, randomized study. IGCS-meeting, Bangkok, 2008.
8. Martinez AA, Weiner S, Podratz K, Armin A-R, Stromberg JS, Stanhope R, Sherman A, Schray M, Brabbins DA. 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. *Gynecol Oncol* 90: 537-546, 2003.
9. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 56: 419-426.
10. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study (GOG # 99). *Gynecol Oncol* 92: 744-751, 2004.
11. Creutzberg C, van Putten WLJ, Koper PCM, Lybeert MLM, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KAJ, Lutgens LCHW, van den Bergh ACM, van de Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicenter randomised trial (PORTEC-1). *Lancet* 355: 1404-1411, 2000.
12. The ASTEC/EN.5 writing committee on behalf of the ASTEC/EN.5 Study Group. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCI CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 373: 137-146, 2009.
13. Kong A, Simera I, Collingwood M, Williams C, Kitchener H. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 18: 1595-1604, 2007.
14. Lee CM, Szabo A, Shrieve DC, Macdonald OK, Gaffney DK. Frequency and effect of adjuvant radiation therapy among women with stage I endometrial adenocarcinoma. *JAMA* 295: 389-397, 2006.
15. Wright J, Fiorelli J, Kansler A et al. Optimizing the management of stage II endometrial cancer: the role of radical hysterectomy and radiation. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 114: 523-529

16. Rossi PJ, Jani AB, Horowitz IR, Johnstone PA. Adjuvant brachytherapy removes survival disadvantage of local disease extension in stage IIIC endometrial cancer: a SEER registry analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70: 134-138, 2008.
17. Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesi J, Cooper J, Burke T. Final analysis of RTOG 9708: Adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 103: 155-159, 2006.
18. Mangili G, De Marzi P, Beatrice S, Rabaiotti E, Voiganò R, Frigerio L, Gentile C, Fazio F. Paclitaxel and concomitant radiotherapy in high-risk endometrial cancer patients : preliminary findings. *BMC Cancer* 6: 198, 2006.
19. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer – results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010; 46:2422-2431.
20. Sorbe B, Blomé L, Jansson P, Sténson S. Preoperative intrauterine irradiation of endometrial carcinoma stage I. A clinical and radiographic evaluation of the bulb technique. *Acta Oncol* 29: 217-227, 1990.
21. Lin LL, Grigsby PW, Powell MA. Definitive radiotherapy in the management of isolated vaginal recurrences of endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 500-504, 2005.
22. Huh WK, Straughn JM Jr, Mariani A, Podratz KC, Havrilesky LJ, Alvarez-Secord A, Gold MA, McMeekin DS, Modesitt S, Cooper AL, Powell MA, Mutch DG, Nag S, Alvarez RD, Cohn DE. Salvage of isolated vaginal recurrences in women with surgical stage I endometrial cancer: a multiinstitutional experience. *Int J Gynecol Cancer* 17: 886-889, 2007.
23. 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
24. Hogberg T, Fredstorp- Lidebring , Alm P, 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—II endometrial cancer *Int J Gynecol Cancer* 2004, 14, 437—450
25. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Haddock MG, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2006;101:200-208
26. Rose PG, Cha SD, Tak WK, Fitzgerald T, Reale F, Hunter RE. Radiation therapy for surgically proven para-aortic node metastasis in endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24:229-233.
27. Corn BW, Lanciano RM, Greven KM, Schultz DJ, Reisinger SA, Stafford PM, Hanks GE. Endometrial cancer with para-aortic adenopathy: patterns of failure and opportunities for cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24:223-227.
28. Chow E, Harris K, Fan GJ, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25:1423-1436.

KEMOTERAPI

NEOADJUVANT KEMOTERAPI

Inga randomiserade studier finns. En litan orandomiserad studie innefattande 30 patienter med avancerad sjukdom (stad IV med transperitoneal spridning, huvudsakligen UPSC), har visat att kemoterapi (i huvudsak Paklitaxel/Carboplatin) hade så god effekt att 80 % patienterna kunde genomgå tumörreducerande kirurgi (1)

ADJUVANT KEMOTERAPI

Sju prospektiva randomiserade studier värderar nyttan med adjuvant kemoterapi som tillägg till, eller jämfört med adjuvant extern strålbehandling (ERT).

GOG-122 inkluderade 396 evaluerbara patienter med stadium III (75/5) eller stadium IV (alla histologier inklusive serös och klarcellig). Samtliga var kirurgiskt tumörreducerade till ≤ 2 cm kvarvarande tumörbörda. Patienterna randomiserades till helbudsbestrålning (30 Gy + pelvin boost 15 Gy) eller cisplatin + doxorubicin x 7 följt av en cykel med bara cisplatin. Man fann en signifikant längre progressionsfri- och totalöverlevnad hos de patienter som fått cytostatika med en drygt 30-procentig minskning i dödsrisken (HR 0,68). Resultaten presenterades justerade för stadium vilket har kritiserats. Man presenterade inte p-värden för de ojusterade resultaten. Ojusterad progressionsfri överlevnad var 38 % versus 42 % (sannolikt inte signifikant) till fördel för cytostatikaarmen jämfört med den justerade 50 % versus 42 %. Frekvensen Grad 3-4 toxicitet var signifikant högre med cytostatika. Antalet dödsfall som kan vara behandlingsrelaterade var 5 i strål- och 8 i cytostatika-armen (2).

GOG-34 var den första randomiserade studien som provade adjuvant kemoterapi i form av doxorubicin efter radioterapi. Den har endast historiskt intresse och avbröts i förtid. Resultatet var inkonklusivt (3).

En italiensk studie med 340 evaluerbara patienter med endometrieccancer av endometrioid typ stadium IC, grad 3, Stadium IIA-B, grad 3 med ≥ 50 % myometrievinvasion eller stadium III. Samtliga patienter opererades och randomiserades sedan till pelvin strålbehandling (ERT) versus cyklofosamid/doxorubicin/cisplatin x 5. Lymfkörtelutrymning gjordes på selekterade patienter. Den progressionsfria 5-årsöverlevnaden var 63 % i båda armarna och totalöverlevnaden 66 % respektive 69 %. Multivariatanalys konfirmerade avsaknaden av skillnader. Toxiciteten var som förväntad och inga behandlingsrelaterade dödsfall inträffade. Första recidivlokal var fjärrmetastasering hos 21 % och lokoregional hos 7 % för patienter randomiserade till ERT jämfört med 16 % och 11 % för patienter som fick kemoterapi. Detta fick författarna att spekulera om en kombination av kemoterapi och radioterapi skulle förbättra resultatet (4).

Susumi et al har presenterat en studie från Japan. Trehundraåttiofem evaluerbara patienter med stadium IC – IIIC ingick, samtliga med ≥ 50 % myometrievinvasion. Efter kirurgi randomiserades patienterna till pelvin strålbehandling versus cyklofosamid/doxorubicin /cisplatin, minst 3 cykler. De flesta (96 %) lymfkörtelutrymdes i bäckenet, och 29 % också paraaortalt. Ingen statistisk skillnad kunde visas vare sig för progressionsfri överlevnad eller total överlevnad. I en subgruppsanalys fann man signifikant bättre överlevnad i kemoterapi-armen för patienter tillhörande hög- eller intermediärriskgrupperna. Författarna varnar själva för att värdet av sådana subgruppsanalyser är mycket begränsat. Studien har kritiserats då mer än 50 % av patienterna hade grad 1-2 tumörer och då det endast var obligatoriskt med 3 cykler cytostatika (5).

I en NSGO/EORTC studie utgående från Sverige inkluderades 378 evaluerbara patienter. De viktigaste inklusionskriterierna var histologiskt verifierad endometrieccancer, kirurgi med TAH-BSO (lymfkörtelutrymning var valfri), ingen kvarvarande postoperativ tumör och stadium I. Riskbedömningen byggde på grad, myometrievinvasion och för de flesta svenska avdelningarna ploidi. Patienter var inkluderbara om de bedömdes ha en riskprofil som indicerade adjuvant behandling. Alla med serös eller klarcellig cancer var inkluderbara. Inklusionskriterierna utökades senare till stadium II (ockult), IIIA och IIIC (enbart positiva pelvina körtlar utan postoperativ kvarvarande makroskopisk tumör). Postoperativt randomiserades patienterna till adjuvant pelvin strålbehandling eller adjuvant pelvin strålbehandling + kemoterapi (initialt doxorubicin eller epirubicin + cisplatin (83 %), senare även paclitaxel+karboplatin (10 %) eller paclitaxel+epirubicin+karboplatin (3 %)). Följsamheten var stor vad gäller ERT. Nitiofem procent fick ≥ 44 Gy i båda randomiseringsgrupperna. För kemoterapi var följsamheten något sämre; 73 % fullföljde 4 cykler som planerat, medan 10 % av patienterna som randomiserades till ERT+kemoterapi aldrig fick någon kemoterapi. Risken för återfall eller död reducerades signifikant med 36 % i ERT+kemoterapigruppen jämfört med ERT-gruppen (HR 0,64). Studien har kritiserats för lång inklusionstid, ändring av inklusionskriterierna och varierande typ av kemoterapi. I den slutgiltiga publikationen kombinerades data från denna och en italiensk studie från MANGO-gruppen med liknande design (totalt 534 evaluerbara patienter). De sammanlagda resultatet gav samma riskreduktionsestimat för progressionsfri överlevnad (37%) med snävare konfidens-intervall (0.44–0.89) för HR (6).

I en mindre finsk studie randomiserade man efter kirurgi 156 patienter till pelvin ERT versus "split course" ERT där man gav tre cykler med cyklofosamid/epirubicin/cisplatin före ERT, i uppehållet mellan ERT-regimerna och efter avslutad ERT. Minst pelvin lymfkörtelutrymning gjordes i 80 % av fallen. Studien var inkonklusiv; resultatet är förenligt med att kemoterapi+ERT var 44 % bättre eller 165 % sämre än RT enbart (7).

Sammanfattningsvis är två studier inkonklusiva avseende fördel/nackdel med adjuvant kemoterapi jämfört med ERT. Två studier är inkonklusiva avseende sekventiell ERT och kemoterapi. En studie finner signifikant fördel för cytostatika jämfört med helbuchsbestrålning och en studie ger hållpunkter för att adjuvant sekventiell ERT och kemoterapi innebär en fördel.

KEMOTERAPI VID AVANCERAD ELLER RECIDIVERANDE ENDOMETRIECANCER

Ett flertal mindre och ofta orandomiserade studier med doxorubicin, epirubicin, cisplatin, carboplatin och paclitaxel har visat tumöreffekt. År 2009 publicerades en Cochraneanalys av 6 randomiserade prospektiva studier. Sammanfattningsvis fann man att cytostatikakombinationer innehållande platinumanalog, antracykliner eller taxaner gav en signifikant ökning av sjukdomsfri överlevnad och en modest förbättring av totalöverlevnaden (8). Den kombination som har givit bäst resultat i dessa avseenden är kombinationen doxorubicin, cisplatin och paclitaxel men till priset av en så pass betydande toxicitet att kombinationen inte rekommenderas (9). Det finns inga randomiserade jämförelser mellan kombinationerna cisplatin/doxorubicin och karboplatin/Paclitaxel. Den sistnämnda kombinationen har dock sannolikt bättre biverkningsprofil i analogi med erfarenhet från ovarialcancerbehandling.

Det finns stark evidens för att en kombination av platinumanalog och doxorubicin eller paclitaxel ökar det progressionsfria intervallet jämfört med singelbehandling (9-11)

KONKOMMITTANT RADIOKEMOTERAPI

Konkommittant kemoterapi är ett begrepp som används då kemoterapi ges parallellt med strålbehandling. Få studier finns, en feasibility studie från 2001 talar för att strålbehandling med veckovis paklitaxel i adjuvant läge för högrisk endometriecancer var genomförbart i en serie på 13 pat (12)

SAMMANFATTNING

- I första linjens behandling bör kombinationsterapi med paklitaxel och karboplatin användas (Nivå III, grad B)
- Som andra linjens behandling föreslås antracyklin i form av doxorubicin eller liposomalt doxorubicin användas (Nivå III, grad B)
- Efter två linjers kemoterapi finns ingen evidens för ytterligare kemoterapi
- Angeläget med deltagande i studier för att få mer kunskap

REFERENSER (KEMOTERAPI)

1. Vandenput I, et al., Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in patients with serous endometrial cancer with transperitoneal spread (stage IV): a new preferred treatment? *Br J Cancer*, 2009. **101**(2): p. 244-9.
2. Randall M, Filiaci V, Muss H et al. Randomized Phase III Trial of Whole-Abdominal Irradiation Versus Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy in Advanced Endometrial Carcinom: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 36-44
3. Morrow, C.P., Bundy, B.N., Homesley, H.D., et al. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk EC, stage I and occult stage II: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1990;36:166-71.
4. Maggi R, Lissoni A, Spina F et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *British J Cancer* 2006; 95:266-271
5. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: A Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 226-233
6. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer – results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010; 46:2422-2431.

7. Kuoppala T, Mäenpää J, Tomas E, et al. Surgically staged high-risk endometrial cancer: randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemo-radiotherapy. *Gynecol Oncol*. 2008;110:190-5.
8. Humber CE; Tierney J, Symonds PR et al. Chemotherapy for advanced, recurrent, or metastatic endometrial carcinoma (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 1
9. Fleming GF, Brunetto VI, Cella D et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrasim in advanced endometrial carcinoma. A gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2159-2166
10. Aapro MS, Wijk FH van, Bolis G, Chevallier B, van der Burg MEL, Poveda A, de Oliveira CF, Tumolo S, et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in EC: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* 2003;14:441-8.
11. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, Malfetano J, DuBeshter B, Burger RA, Liao S. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced EC: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004;22:3902-8.
12. Frigeiro L, et al. Concomitant Radiotherapy and Paclitaxel for High-Risk Endometrial Cancer: First Feasibility Study. *Gynecol oncol* 2001 Apr; 81(1) 53-57

ENDOKRIN TERAPI

ADJUVANT BEHANDLING

År 2009 publicerades en Cochranesamanställning i vilken man, efter en omfattande litteraturgenomgång, funnit 7 studier som uppfyllde i förväg uppställda kvalitetskriterier. Sammanfattningsvis fann man ingen evidens för att adjuvant gestagenbehandling förhindrar eller försenar återfall i sjukdomen (1).

BEHANDLING VID AVANCERAD SJUKDOM

År 2010 publicerades en Cochranesamanställning i ämnet. Litteratursökning identifierade 809 unika referenser. Av dessa var det 5 som uppfyllde Cochraneeinstitutets stränga kvalitetskrav (en studie uppfyllde de initiala kraven men resultatet avvek så markant från de övriga 5 varför denna av flera skäl senare uteslöts). Dessa 5 randomiserade studier analyserade effekten av:

- medroxyprogesteron (MPA) jämfört med tamoxifen (1 studie)
- cyklofosamid, adriamycin och 5-fluorouracil jämfört med MPA (1 studie)
- hög respektive låg dos MPA (1 studie)
- MPA versus MPA + tamoxifen (1 studie)
- Oxyprogesteronacetat versus Oxyprogesteronacetat + strålbehandling (1 studie)

Sammanfattningsvis fann man ingen evidens för att hormonbehandling ökar överlevnaden hos patienter med avancerad eller recidiverande endometrie-cancer. Studierna var dock små och patientpopulationerna heterogena. Med ett större antal undersökta patienter kan det inte uteslutas att man kan finna en signifikant skillnad. Livskvalitetsdata var inte heller rapporterade. En dos på 200 mg MPA föreföll lika effektiv som 1000 mg per dag oavsett receptorstatus.

REFERENSER (ENDOKRIN TERAPI)

1. Marin-Hirsch P, Jarvis G, Kitchener H; Lilford R. Progestins for endometrial cancer (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 1
2. Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer (Review). *The Cochrane library* 2010, Issue 1

POSTOPERATIV BEHANDLING PER STADIUM

Postoperativ behandling är oftast adjuvant och patienten är opererad till makroskopisk tumörfrihet. Det bedöms föreligga tillräckligt starka evidens för att rekommendera adjuvant behandling till flera grupper men det fulla värdet av tilläggsbehandling är ofullständigt känt. Många med den aktuella diagnosen är äldre multisyjuka kvinnor. Flera av nedanstående förslag innebär en intensiv behandling och det är viktigt att väga risk mot potentiell nytta i det enskilda fallet.

Där vaginal brachyterapi anges som ”+/-” bör varje region välja att konsekvent använda eller avstå från denna behandling

Kirurgiskt stadium I

- **Lågrisk:** Ingen ytterligare behandling. *Evidensgrad II-IV, rekommendationsgrad B-C*
- **Medelhögrisk:** Ingen ytterligare behandling +/- vaginal brachyterapi. *Evidensgrad II-IV, rekommendationsgrad B-C*
- **Högrisk (körtelutrymda²):** Kemoterapi +/- vaginal brachyterapi. *Evidensgrad II-IV, rekommendationsgrad B-C*
- **Högrisk (ej körtelutrymda):** Kemoterapi + extern pelvin strålbehandling. *Evidensgrad II-IV, rekommendationsgrad B-C*

Kirurgiskt stadium II

- **Körtelutrymda:** Kemoterapi + vaginal brachyterapi. *Evidensgrad II-IV, rekommendationsgrad B-C*
- **Ej körtelutrymda:** Kemoterapi + vaginal brachyterapi + extern pelvin strålbehandling (övertåg inklusion av paraaortala körtelstationer³) *Evidensgrad II-IV, rekommendationsgrad B-C*

Kirurgiskt stadium III

Utan makroskopiskt kvarvarande tumör

- **IIIA:** Kemoterapi +/- extern pelvin strålbehandling. *Evidensgrad II-IV, rekommendationsgrad B-C*
- **IIIB:** Kemoterapi + extern strålbehandling + vaginal brachyterapi (om vaginalt engagemang). *Evidensgrad II-IV, rekommendationsgrad B-C*
- **IIIC1-2:** Kemoterapi + extern pelvin och paraaortal strålbehandling. *Evidensgrad II-IV, rekommendationsgrad B-C*

Med känd kvarvarande tumör

- Individuell behandling efter diskussion vid multidisciplinär konferens. Kemoterapi och/eller extern strålbehandling och eller endokrin terapi bör övervägas. *Evidensgrad II-IV, rekommendationsgrad B-C*

² Om konstaterad lymfkörtelmetastasering är stadiet inte I

³ Ofta ges 4 cykler kemoterapi följt av strålbehandling alternativt

Stadium IV

Individuell behandling beroende på lokalisering och omfattning av fjärrmetastaser samt om det finns kvarvarande tumör efter kirurgi. Patienten bör diskuteras vid multidisciplinär konferens och kombinationer av radioterapi, kemoterapi och/eller hormonell behandling övervägas. *Evidensgrad II-IV, rekommendationsgrad B-C*

SAMMANFATTNING

Se sammanfattande råd i början av dokumentet.

RECIDIVBEHANDLING

Vid återfall av endometrie-cancer bör man i första hand överväga om kirurgi eller strålbehandling i kurativt syfte kan erbjudas patienten. 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 palliativt läge. Den vanligaste recidivlokalen är i vaginaltoppen. Patienter som inte strålbehandlats tidigare är potentiellt kurabla med radioterapi. Samtliga patienter med recidiv bör diskuteras på en multidisciplinär konferens.

KIRURGI

Tillgänglig kunskap är baserad på ett fåtal retrospektiva studier med 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 (1-5).

En rapport från Mayokliniken beskriver radikal kirurgi kombinerad med intraoperativ strålbehandling. Denna studie omfattade 25 patienter. Intentionen var att också ge preoperativ radioterapi, 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) eller endast mikroskopisk kvarvarande tumör (n = 11) Ingen patient med makroskopisk residualtumör (n = 7) överlevde 5 år (6).

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.

CYTOSTATIKABEHANDLING

Trots avsaknad av stöd i randomiserade fas-III-studier är kombinationen karboplatin (AUC 5) + paklitaxel (175 mg/m²) den mest använda första linjens kemoterapi för endometrie-cancer oavsett om det är i adjuvant läge eller mot aktiv sjukdom. Detta är en tämligen väl tolerabel behandling frånsett biverkningar i form av neuropatier.

Evidens för val av andra linjens behandling saknas. Man vet sedan tidigare att antracykliner har effekt vid endometrie-cancer och de prövas ofta i andra linjen. Pga. lindrigare biverkningsprofil väljs ofta liposomalt doxorubicin, men även doxorubicin eller epirubicin används.

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.

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 hormonreceptornegativa tumörer ändå ha effekt av hormonell behandling. Tydligast evidens för effekt finns vid gestagenbehandling såsom medroxyprogesteronacetat, MPA doseringen 200 mg peroralt x1 eller megestrolacetat 160 mg x1 peroralt. Högre doser MPA förbättrar inte överlevnaden, men ger mer biverkningar såsom trombosor. Selektiva östrogen-receptormodulatorer (SERM) inklusive tamoxifen har sämre evidens. tamoxifen kan prövas peroralt 20 – 40 mg dagligen. För patienter som svarar på hormonell terapi och tolererar den väl, kan behandlingen fortgå under flera år.

STRÅLBEHANDLING

Se avsnitt om strålbehandling.

SAMMANFATTNING

- Vid recidiv bör man i första hand utreda om kurativt syftande kirurgi eller strålbehandling är möjlig.
- Kemoterapi och hormonell behandling får betraktas i första hand som palliativ behandling.
- Som första linjens kemoterapi föreslås paklitaxel (175 mg/m²) och karboplatin (AUC 5) om patienten bedöms klara den behandlingen.
- I andra linjen kan man överväga liposomalt doxorubicin (40 mg/m²), doxorubicin (60 mg/m²) eller epirubicin (60 mg/m²). Observera maxdos 550 mg/m² för doxorubicin, och 1000 mg/m² epirubicin.
- Utöver dessa två linjers kemoterapi finns ingen evidens för nytta av ytterligare kemoterapi.
- Hormonell behandling kan framför allt vara av nytta vid högt differentierade hormonreceptor positiva tumörer med spridning. I första hand föreslås medroxyprogesteronacetat 200mg x 1.

REFERENSER (RECIDIVBEHANDLING)

1. Morley GW, Hopkins MP, Lindenauer SM et al. Pelvic exenteration, University of Michigan: 100 patients at 5 years. *Obstet Gynecol* 1989;74:934–943
2. Barakat RR, Goldman NA, Patel DA et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999;75:99–102
3. Scarabelli C, Campagnutta E, Giorda G et al. Maximal cytoreductive surgery as a reasonable therapeutic alternative for recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;70:90–93
4. Campagnutta E, Giorda G, De Piero G et al. Surgical treatment of recurrent endometrial carcinoma. *Cancer* 2004;100:89–96.
5. Bristow RE, Santillan A, Zahurak ML et al. Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:281–287
6. Dowdy SC, Mariani A, Cliby WA et al. Radical pelvic resection and intraoperative radiation therapy for recurrent endometrial cancer: Technique and analysis of outcomes. *Gynecol Oncol* 2006;101:280–286

FERTILITETSBEVARANDE BEHANDLING

Andelen yngre kvinnor som drabbas av endometrie cancer är liten, men förväntas öka i takt med att övervikt blir allt vanligare i befolkningen. Behandlingen av yngre kvinnor med endometrie cancer förs-
våras av den trend till senarelagt barnafödande som ses i världen och som i sin tur innebär att en andel
av patienterna inte har fött barn innan diagnosen endometrie cancer ställts. Behovet av att diskutera
frågan om fertilitetsbevarande behandling av endometrie cancer antas därmed bli allt vanligare i fram-
tiden.

En genomgång av samtliga vetenskapliga rapporter i ämnet har nyligen publicerats av Erkanli och
medarbetare (1). Man fann totalt 60 publicerade rapporter med data från 231 fall av tidig endom-
etrie cancer som behandlats konservativt. Den överväldigande majoriteten av rapporterna utgjordes av
beskrivningar av enstaka patientfall. Inga systematiska empiriska studier finns publicerade. **Det finns
således inget vetenskapligt stöd för att rekommendera ett konservativt handläggande av endo-
metrie cancer.** De slutsatser som trots allt kan dras av publicerade data sammanfattas nedan, men
skall endast ses som ett discussionsunderlag att användas i enstaka undantagsfall.

DIAGNOSTIK

Diagnosen bör vara ställd genom nedanstående utredning och förankrad hos ett specialiserat multi-
disciplinärt samarbete mellan tumörinriktad gynekolog, gynekologisk tumörkirurg, patolog, gynonkolog
och radiolog.

- Fraktionerad abrasio
- MR och vaginalt ultraljud för att bedöma tumörstorlek och invasion
- CT thorax, buk och bäcken för att utesluta extrauterin spridning
- Laparoskopisk staging för att utesluta lymfkörtelmetastasering

Följande krav bör vara uppfyllda för att frågan om konservativ behandling i fertilitetsbevarande syfte
skall övervägas:

- Frånvaro av djup myometrie invasion vid MR
- Ingen misstanke om extrauterin spridning (palpation, ultraljud, CT och ev. PET/CT)
- Endometrioid histologi
- FIGO-grad I
- DNA-diploidi
- ER+, PgR+
- Stark graviditetsönskan
- Inga kontraindikationer för hormonell behandling
- Patienten förstår och accepterar att detta inte är standardbehandling och att risker för biverknin-
gar och återfall är avsevärda (skall dokumenteras i journal)

Av de behandlingsstrategier som rapporterats dominerar hormonell behandling följt av kirurgisk be-
handling med hysteroskopisk resektion alternativt abrasio. I de fall hormonell behandling använts var
medroxyprogesteron vanligast och uppvisade något bättre responssiffror jämfört med övriga regimer.
**Oavsett primärt val av terapi fann man att 50 % av patienterna som svarade på den primära be-
handlingen recidiverade/progredierade.**

Hysterektomi och SOEB efter partus alternativt efter avslutat försök att framkalla graviditet har fram-
förts som en viktig åtgärd för att minska recidivrisken. En tredjedel av patienterna drabbades av recidiv
innan hysterektomi hade utförts.

Resultat avseende graviditet efter konservativ behandling av endometriecancer angavs för 218 av patienterna och av dessa lyckades 78 (36 %) uppnå graviditet. Naturlig konception dominerade, men IVF var vanligt. Andelen graviditeter som ledde till barn angavs inte.

SAMMANFATTNING

- Konservativ behandling av endometriecancer i fertilitetsbevarande syfte saknar det vetenskapliga stöd som krävs för en generell rekommendation.
- Risken för recidiv är kraftigt förhöjd och behandlingen medför en avsevärd biverkningsrisk.
- I vissa noga utvalda fall av tidig endometriecancer tillhörande lågriskgruppen kan det möjligen vara ett behandlingsalternativ att diskutera när patienten har en stark graviditetsönskan.
- Patienten skall vara väl informerad och fullt införstådd med riskerna med att frångå den rekommenderade standardbehandlingen.

Referens (Konservativ behandling i fertilitetsbevarande syfte)

1. Erkanli S, Ayhan A. Fertility-Sparing Therapy in Young Women With Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;7: 1170-1187

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/nationella sjukvårdsorganisationen och lokala traditioner än evidensbaserade rekommendationer. Data från randomiserade studier saknas. Internationellt finns läsvärda rekommendationer för uppföljning efter endometriecancerbehandling framtagna av t ex ESMO (1), NCCN (2) och Ontario (3). Huvudsyftet med kontroller är ofta, mer eller mindre uttalat att förlänga livet. Det finns ingen evidens för att detta syfte uppnås. Emellertid finns det andra värden som kan tillfredsställas med ett genomtänkt kontrollprogram (4) såsom diskuteras nedan.

VARFÖR ETT UPPFÖLJNINGSPROGRAM?

För den enskilda patientens skull

- För att tidigt upptäcka recidiv då tidig upptäckt 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 mellan 5 -33 % av asymtomatiska recidiv (3). Retrospektiva studier har generellt inte påvisat skillnad i överlevnad mellan symtomatiska och asymtomatiska recidiv men skillnad kan finnas i lågriskgruppen (5). Kvinnor med lokala recidiv är potentiellt kurabla (6,7).
- 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 symptom från gastrointestinalkanalerna (t.ex. avföringsträngningar, diarré, fekalt läckage) som inverkar på livskvaliteten. Även sexuell dysfunktion, symptom från urinvägar, skelettsmärter från bäckenet och lymfödem kan uppkomma (7-9).
- För att etablera en trygghet och snabb kontakt för patienten att vända sig till vid problem. Tryggheten att ha någon att vända sig till vid symptom eller funderingar är viktig.

För vårdens skull

- Kvalitetskontroll, registrering av biverkningar och seneffekter av behandlingar.

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

Vem skall 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 sidoeffekter. För god handläggning och åtgärd av behandlingsrelaterade sidoeffekter behövs definierade vårdkedjor med olika specialiteter. Kontinuitet är viktigt för patienten liksom lyhördhet och empati vilket bör beaktas. Sjuksköterskor har en viktig funktion inte minst för symtomuppföljning, vägledning och stöd.

Patientinformation/utbildning

Kvinnan bör informeras om potentiella symtom på recidiv då majoriteten av recidiv är symtomatiska. Efter genomgången strålbehandling bör hon också informeras 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, andfåddhet, svullnad buk/ben

Kontrollbesöket

- Anamnes
 - Med inriktning på recidiv, behandlingsrelaterade symtom efter kirurgi, strålbehandling, kemoterapi och endokrin behandling
 - Psykosociala besvär
 - Ärftlighet (HNPCC, eventuell remiss onkogenetisk mottagning)
- Klinisk undersökning med gynekologisk undersökning inkluderande rektalpalpation samt TVS
- Radiologi vid klinisk indikation
- HRT individualiserat (beakta risk bröstcancer)
- Mammografi via hälsokontrollen, därefter klinisk indikation

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

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 sidoeffekter. 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 patientens prognosfaktorer kan man göra avsteg från dessa tumregler. Det är t.ex. rimligt att kvinnor med låg risk för recidiv efter 3 års recidivfri uppföljning kontrolleras årligen upptill 5 år efter behandlingen.

- Var 3:e-4:e månad upptill 2 år efter avslutad behandling, därefter
- var 6:e månad upptill 5 år efter avslutad behandling

Patienter som ingår i studier skall följas enligt studieprotokoll och patienter som behandlas enligt nya rutiner kräver ofta tätare kontroll och längre uppföljning.

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

REFERENSER (UPPFÖLJNING)

1. Baekelandt M och Castiglione M. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Endometrial carcinoma:ESMOClinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 19 (Supplement 2): ii19–ii20, 2008.
2. National Comprehensive Cancer network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. V.1.2010. www.nccn.org
3. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. On behalf of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: A systematic review. *Gynecologic Oncology* 101 (2006) 520–529.
4. Lajer, H, Jensen M; Kilsmark J et al. The Value of Gynecologic Cancer Follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20:1307-1320
5. Smith C, Heeren M, Nicklin J, Perrin L, Land R, Crandon A, Obermair A. Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer. *Gynecologic Oncology* 107 (2007) 124–129
6. Huh W, Straughn J, Mariani A, et al. Salvage of isolated vaginal recurrences in women with surgical stage I endometrial cancer: a multiinstitutional experience. *Int J Gynecol Cancer* 2007, 17, 886–889.
7. Creutzberg C, van Putten W, Koper P et al. for the PORTEC Study Group. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecologic Oncology* 89 (2003) 201–209.
8. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz LM, et al. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial *Clin Oncol*. 2009 Jul 20;27(21):3547-56.
9. Dunberger G, Lind H, Steineck G, et al. Self-reported symptoms of faecal incontinence among long-term gynaecological cancer survivors and population-based controls. *Eur J Cancer*. 2009 Nov 17. [Epub ahead of print]

KVALITETSSÄKRING

MULTIDISCIPLINÄR KONFERENS/SAMRÅD

Om patientens sjukdomssituation ger upphov till tveksamhet avseende diagnos eller terapi bör ansvarig läkare samråda med kollegor från andra aktuella discipliner. Ett mycket lämpligt sätt för detta samråd är den så kallade multidisciplinära konferensen. Vid denna konferens deltar representanter från gynekologisk onkologi, gynekologisk tumörkirurgi, patologi och bildiagnostik. Även andra specialister, t ex GI-kirurg, urolog, thoraxkirurg och palliativmedicinare, bör vid behov tillkallas.

En mycket viktig *bedömning* är den som sker då gynekolog remitterar patienten till enhet för gynekologisk onkologi oavsett om patienten behöver komma på besök eller inte. Där sammanställs information från operation, radiologisk utredning och PAD från primäroperation och diagnostisk endometrieprovtagning för slutgiltig stadiindelning och bedömning av behov av ytterligare terapi. Om PAD primärt inte är granskat av referenspatolog begärs ofta eftergranskning av operations-PAD och vid behov PAD från diagnostisk endometrieprovtagning. Denna (multidisciplinära) bedömning bör göras för alla patienter med gynekologisk cancer. Detta är viktigt för att uppnå patientfokuserad, kunskapsbaserad, ändamålsenlig och jämlik vård oavsett var patienten bor i Sverige.

I en nyligen publicerad artikel från USA konstaterar man att man vid multidisciplinär konferens med gynekologisk onkolog, patolog och radiolog för patienter med gynekologisk cancer ändrade PAD i 27

% av fallen varav 20 % ledde till annan klinisk handläggning och i 10 % ändrades den radiologiska bedömningen [1]. Föredragande har ett mycket stort ansvar att ge de övriga deltagarna en riktig sammanfattning av patientens situation så att konklusionen, efter diskussion blir adekvat.

Exempel då multidisciplinär konferens kan vara aktuell:

- Vid oklarheter i PAD, klinisk eller bilddiagnostisk tveksamhet beträffande tumörutbredning inför primäroperation
- Vid tveksamheter i PAD som påverkar val av efterbehandling
- Vid solitära metastaser
- Vid svår interkurrent sjuklighet
- Vid begränsat recidiv > 6 månader efter avslutad primärbehandling

KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER

Enligt riktlinjer för nationella vårdprogram inom cancervården (VINK) bör dessa innehålla förslag på lämpliga kvalitetsindikatorer som stödjer kvalitetsjämförelser, säkerhets – och förbättringsarbete samt forskning och utveckling. Dessa ska definieras i anslutning till mätbara mål som satts upp för vårdprogrammet och kvalitetsregistret. Indikatorerna bör avspegla de sex perspektiv som ryms inom begreppet "god vård" d.v.s. vården ska vara kunskapsbaserad och ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv, jämlik och ges i rimlig tid.

När det gäller rimlig tid har inga tidsramar angivits men i den danska Sunhedsstyrelsens "Pakkeforløb for livmoderkræft" från 2009 anges specificerade tider, se tabell 1. Se också figur 1 med vårdkedja för behandling av endometriecancer. Beroende på organisation kan stegen se olika ut. Möjligheterna att få ut kvalitetsindikatorer ur kvalitetsregistret kan också påverkas av olika organisatoriska förutsättningar i olika regioner. Det är viktigt att anpassa kvalitetsregister så att viktiga mått går att ta fram.

På Socialstyrelsens hemsida, (http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/8947/2007-102-9_200710291.pdf) sidan 117, anges 10 övergripande kvalitetsindikatorer för cancersjukvård.

1. Överlevnad och dödlighet

Sker via Socialstyrelsens register

- Cancerincidens i Sverige
- Dödsorsaksregistret

2. Multidisciplinär bedömning i enlighet med fastställda vårdprogram

Utöver sedvanlig multidisciplinär konferens finns ytterligare viktiga kvalitetsmått såsom hur stor andel av patienterna som remitteras till gynekologisk onkolog för bedömning samt andel PAD granskade av referenspatolog. Referenspatolog är patolog med stor vana och erfarenhet av gynekologisk patologi.

3. Täckningsgrad i nationellt kvalitetsregister med tillhörande regionalt/nationellt vårdprogram

Täckningsgraden bör uppgå till 90 % i kvalitetsregistret

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

Många patienter söker direkt till gynekolog vid post menopausal blödning. Om patienten söker annan läkare först bör patienten omgående remitteras till gynekolog för vidare utredning. Detta ska ske skyndsamt. Detta mått går inte att ta ut ur kvalitetsregistret.

5. Tid från diagnostisk åtgärd till besked om diagnos

Tiden från gynekologisk undersökning med endometrieprovtagning till PAD svar och därpå följande information till patienten bör hållas kort. Denna siffra går inte att få ut ur kvalitetsregistret.

6. Tid från behandlingsbeslut till terapeutisk åtgärd vid nyupptäckt cancer

Innan behandlingsbeslut kan ske ska patienten remitteras till tumörkirurgiskt inriktad gynekolog och radiologisk utredning ska utföras. Därefter tas behandlingsbeslut. Tiden mellan behandlingsbeslut och primär terapeutisk åtgärd som vanligtvis är kirurgi bör hållas så kort som möjligt. Denna siffra går inte att få ut ur kvalitetsregistret.

7. Användning av NRS skala (Numeric Rating Scale 0-10) för skattning av smärta i det palliativa skedet

Då kvalitetsregistret och detta vårdprogram inte omfattar den palliativa delen av behandling av endometrie-cancer mäts inte detta här utan i Svenska Palliativregistret.

8. Registrering av dödsfall i Svenska palliativregistret

Då kvalitetsregistret och detta vårdprogram inte omfattar den palliativa delen av behandling av endometrie-cancer mäts inte detta här utan i Svenska Palliativregistret.

9. Ordination av opioid parenteralt vid behov mot smärta till patient i livets slutskede

Då kvalitetsregistret och detta vårdprogram inte omfattar den palliativa delen av behandling av endometrie-cancer mäts inte detta här utan i Svenska Palliativregistret.

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

Omfattas inte av kvalitetsregistret eller detta vårdprogram.

YTTERLIGARE KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER SOM ÄR VIKTIGA VID ENDOMETRIECANCER:

11. Tid från diagnos till behandlingsbeslut (mellan punkt 5 och 6)

Inom denna tidsrymd ingår remiss från diagnosticerande läkare till tumörkirurgiskt inriktad gynekolog, kompletterande utredning med radiologi, ev. eftergranskning av PAD.

12. Tid från primär terapeutisk åtgärd till ev. kompletterande behandling

Efter primär kirurgi behövs svar på PAD för stadiindelning och remiss till gynekologisk onkolog som tar ställning till behov av kompletterande kemo- eller radioterapi. Därutöver krävs en viss tid för att operationssåret ska läka och patienten hämta sig efter ingreppet. Här finns flera steg där förseningar kan uppstå. Ett intressant mått som saknas i kvalitetsregistret är tid från primär kirurgi till PAD svar.

Tid mellan kirurgi, remiss till gynekologisk onkolog och start av behandling går att få ut ur kvalitetsregistret.

Tabell 1.

Förslag till ledtider vid olika åtgärder

Åtgärd	Danska Pakkeforløb (arbetsdagar)	Sverige (arbetsdagar)
4. Remiss från VC – besök gynekolog	3-4	-
5. Diagnostisk åtgärd – besked patient	5	10
11. Diagnosbesked – behandlingsbeslut	5	10
6. Behandlingsbeslut – primärterapeutisk åtgärd (vanligtvis kirurgi)		20
12. Primär kirurgi– ev. kompletterande terapi	15-20	30

REFERENSER (KVALITETSSÄKRING)

1. Greer, H.O., et al., *Impact of a weekly multidisciplinary tumor board conference on the management of women with gynecologic malignancies*. Int J Gynecol Cancer, 2010. **20**(8): p. 1321-5.

Äldre Stadieindelning

Kirurgisk stadieindelning av endometriecancer (FIGO 1988)

Stadium I Tumören begränsad till corpus uteri

Stadium IA Tumören begränsad till endometrieslemhinnan

Stadium IB Invasion $\leq 1/2$ myometriet

Stadium IC Invasion $>1/2$ myometriet

Stadium II Tumörnedväxt i cervix

Stadium IIA Enbart kortelengagemang i endocervix

Stadium IIB Stromainvasion i cervix

Stadium III Tumör utanför uterus

Stadium IIIA Tumören invaderar uterus serosa och/eller adnexa och/eller positiv cytologi i bukskoljvatska eller ascites

Stadium IIIB Tumören växer in i vagina (direkt överväxt eller metastaser)

Stadium IIIC Metastaser till backenlymfkörtlar och/eller paraaortala lymfkörtlar

Stadium IV Fjärrmetastasering eller engagemang av blåsslemhinnan eller tarmslemhinnan

Stadium IVA Tumorinvasion av blasan och/eller tarmmukosan

Stadium IVB Fjärrmetastaser (exkluderande metastaser till vagina, backenserosan eller adnexa, inkluderande metastaser till intraabdominella lymfkörtlar andra än paraaortala och/eller backenlymfkörtlar)

Klinisk stadieindelning (FIGO 1988)

Stadium I Tumör i corpus uteri

Stadium IA Sondmatt ≤ 8 cm

Stadium IB Sondmatt >8 cm

Stadium II Tumörnedväxt i cervix

Stadium III Tumören har invaderat utanför uterus men ej utanför Bäckenet

Stadium IV Tumörutbredning utanför bäckenet eller tumörengagemang av blåsslemhinna eller rektalslemhinna

Stadium IVA Överväxt på intilliggande organ som urinblasa, rektum, sigmoideum eller tunntarm

Stadium IVB Fjärrmetastaser

