

Endometriecancer



Janusz Marcickiewicz
Hallands sjukhus Varberg,
Processansvarig Corpus Cancer
Västra Götaland

Endometrial Cancer

- Fourth commonest
- Incidence is rising

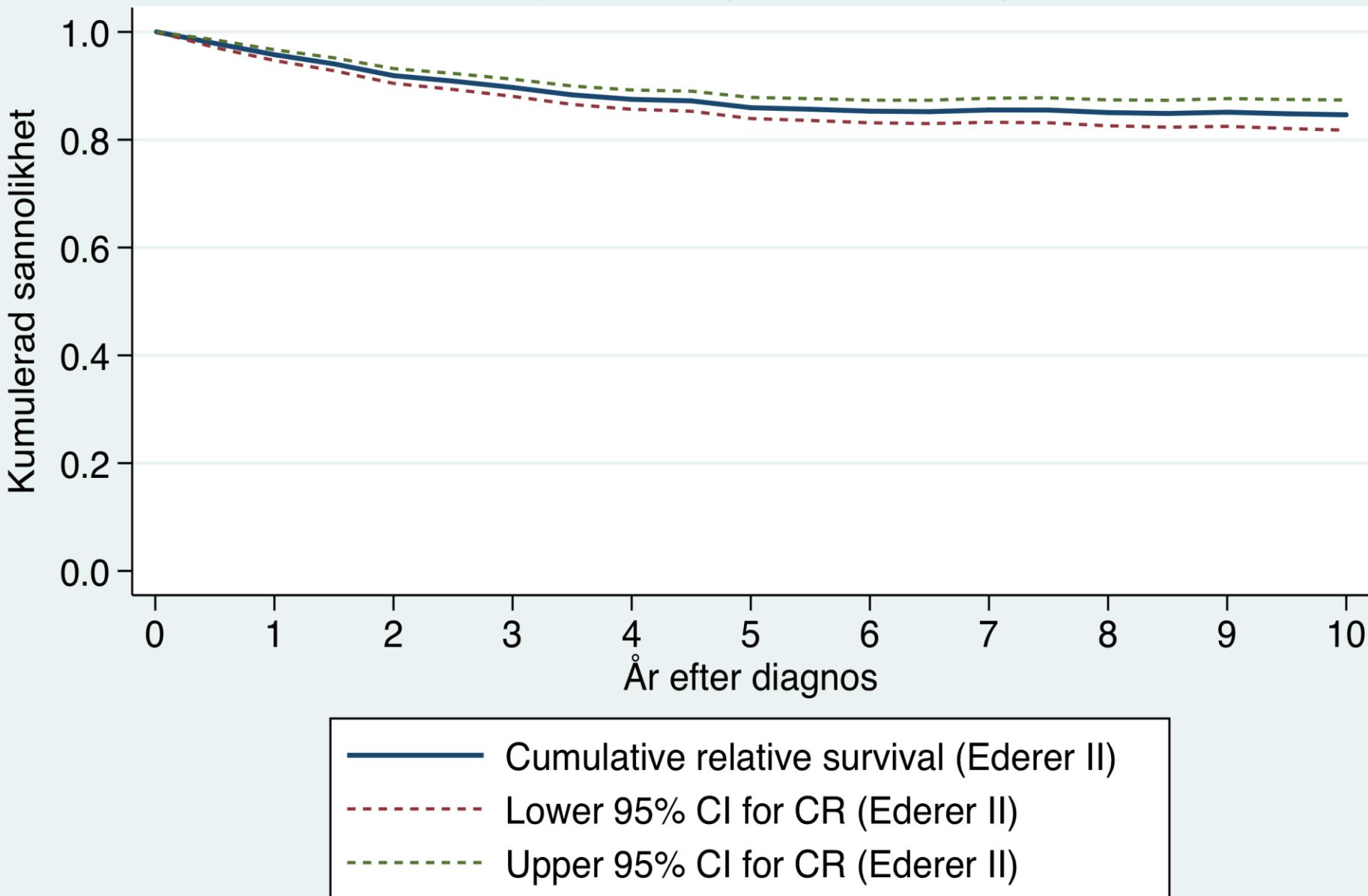
(Epidemic of obesity and physical inactivity)

- 15% before 50 years,
- 5% before 40

*Surveillance, Epidemiology....Cancer Statistics Branch, 2002
Schouten et al. J Natl Cancer Inst 2004*

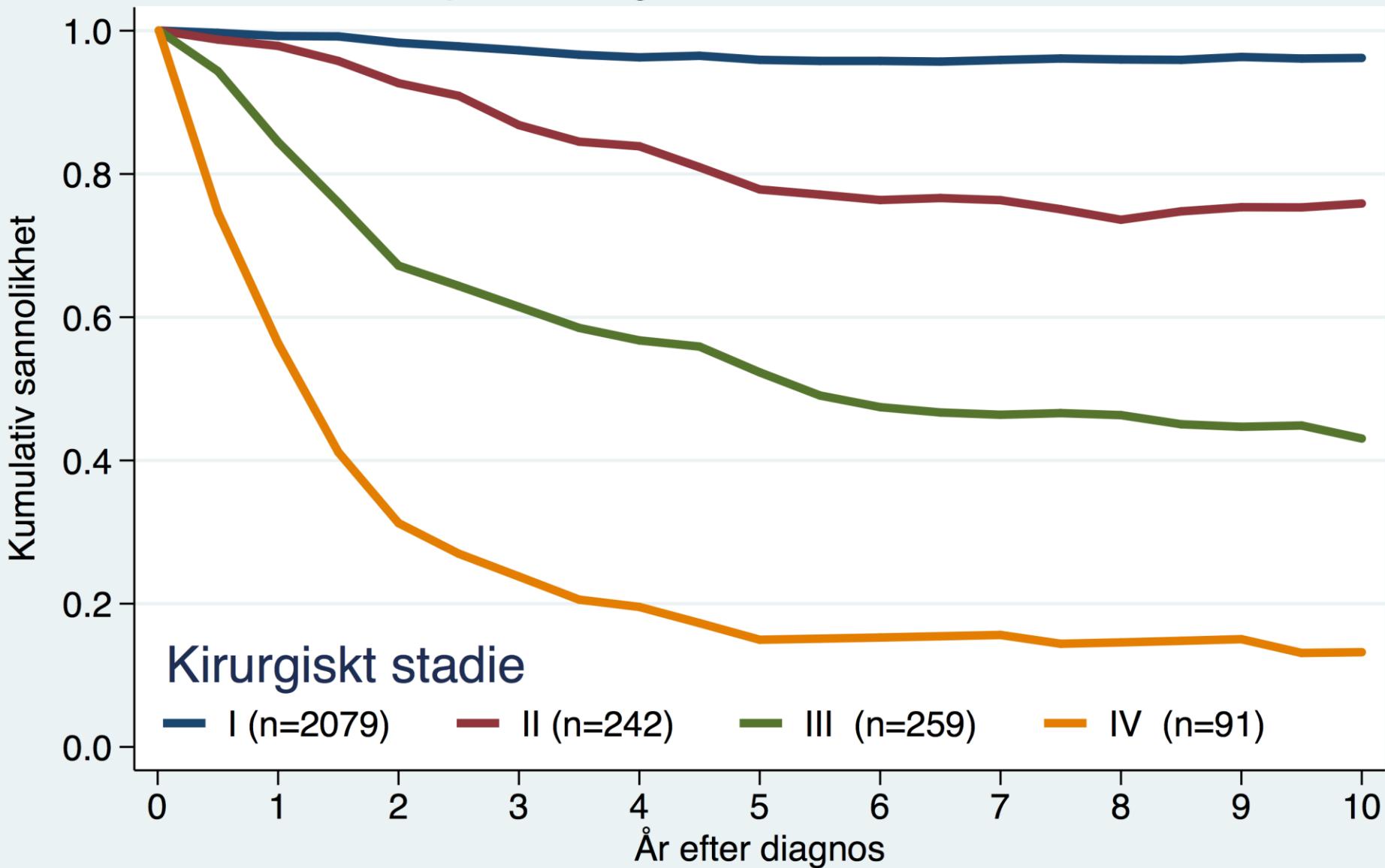
Relativ överlevnad i corpuscancer

Västra Sjukvårdsregionen 1995-aug 2006



Relativ överlevnad vid corpuscancer

Västra Sjukvårdsregionen 1995-01-01 -- 2006-08-31



Two Types of Endometrial Cancer

Type I

hyperestrogenism
younger age
endometrioid
hyperplasia
low grade
good prognosis

Type II

no estrogen risk
older age
other histologies
absent
high grade
poor prognosis

Genetics of Endometrial Cancer

Type I

diploid

K-RAS

MLH-1

PTEN

CTNNB1

Type II

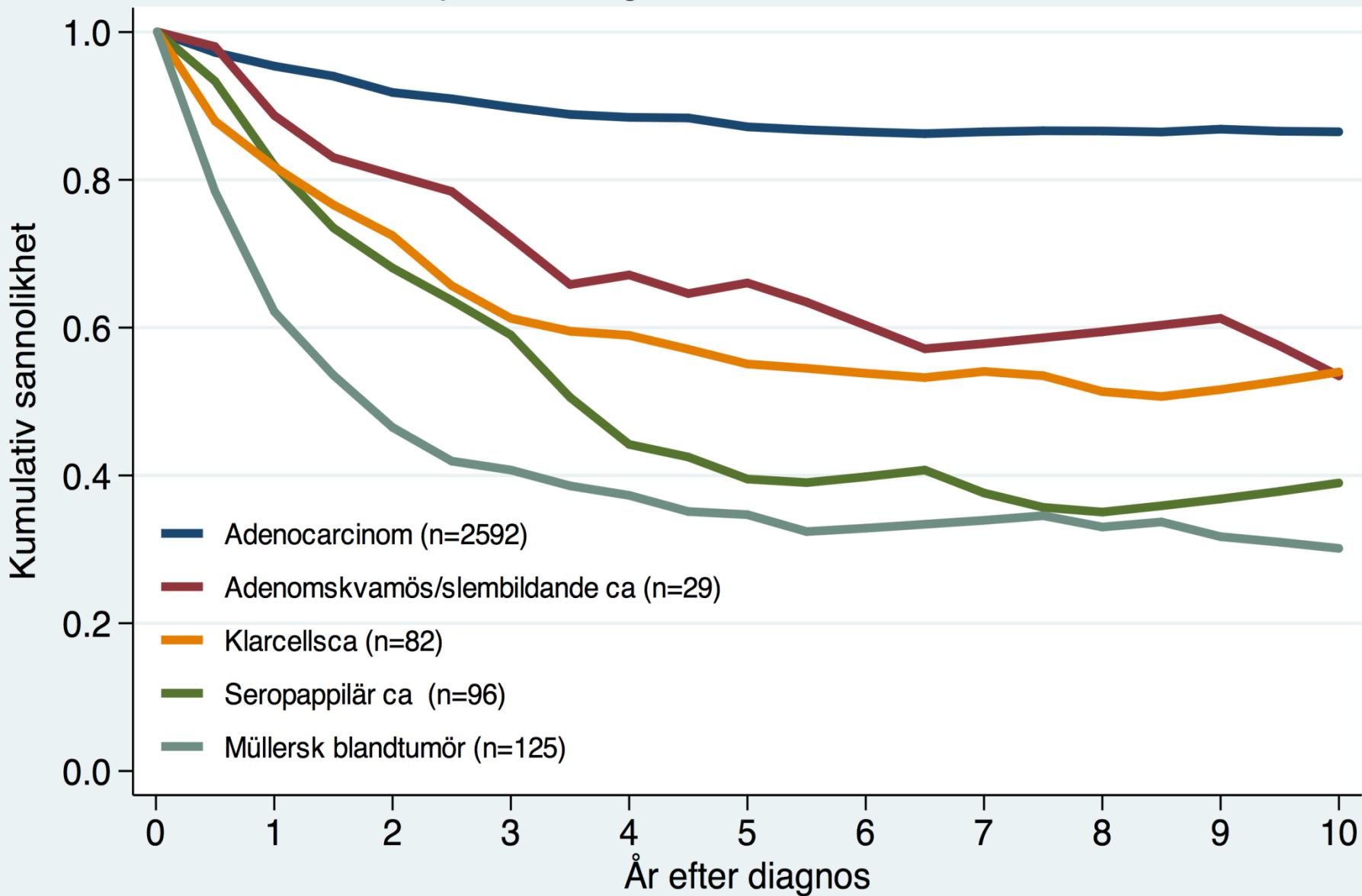
aneuploid

P-53

ERBB2

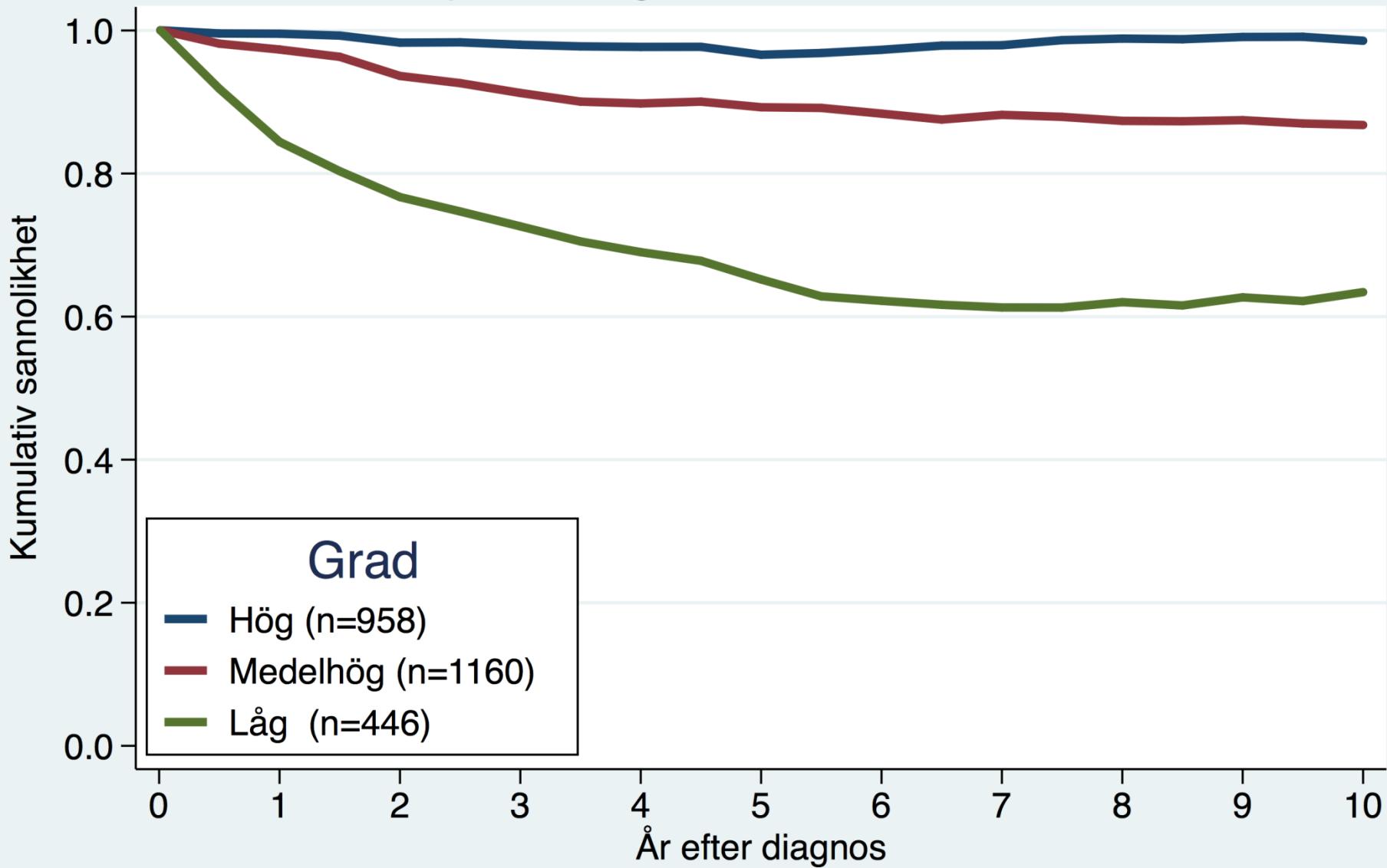
Relativ överlevnad vid Corpuscancer

Västra Sjukvårdsregionen 1995-01-01 -- 2006-08-31



Relativ överlevnad vid endometriecancer

Västra Sjukvårdsregionen 1995-01-01 -- 2006-08-31



Incidence and Mortality in Endometrial Cancer

	Incidence	Mortality	M/I
White	22.3	3.2	0.14
Black	14.4	6.0	0.42
Japanese	14.5	1.9	0.13
Swedish	ca 20.0	2.0	0.1

Racial Disparity in Molecular Genetic Features of Endometrial Cancer

-P53 overexpression - poor survival - three times more frequent in blacks than in whites

Clifford et al., Am J Obstet Gynecol 1997

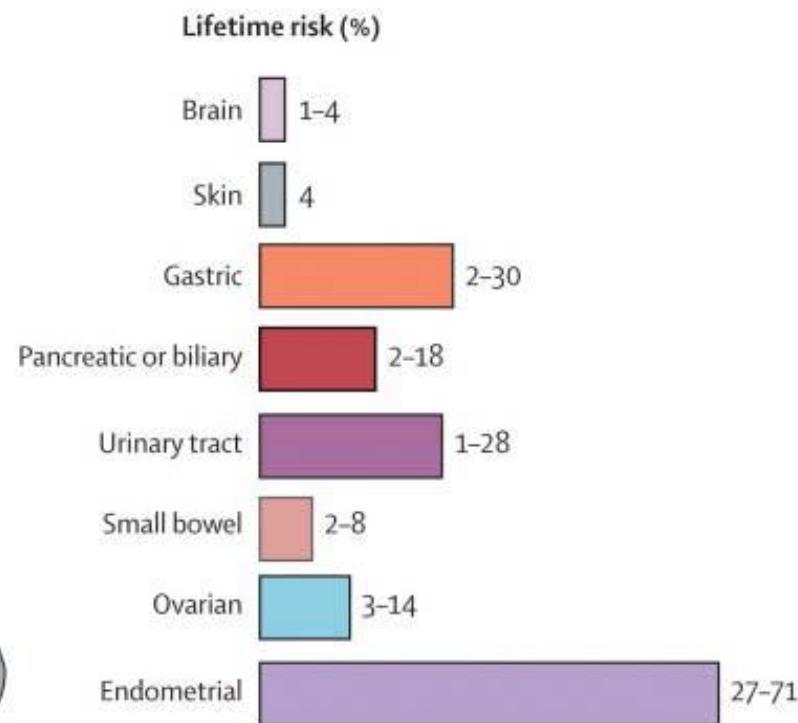
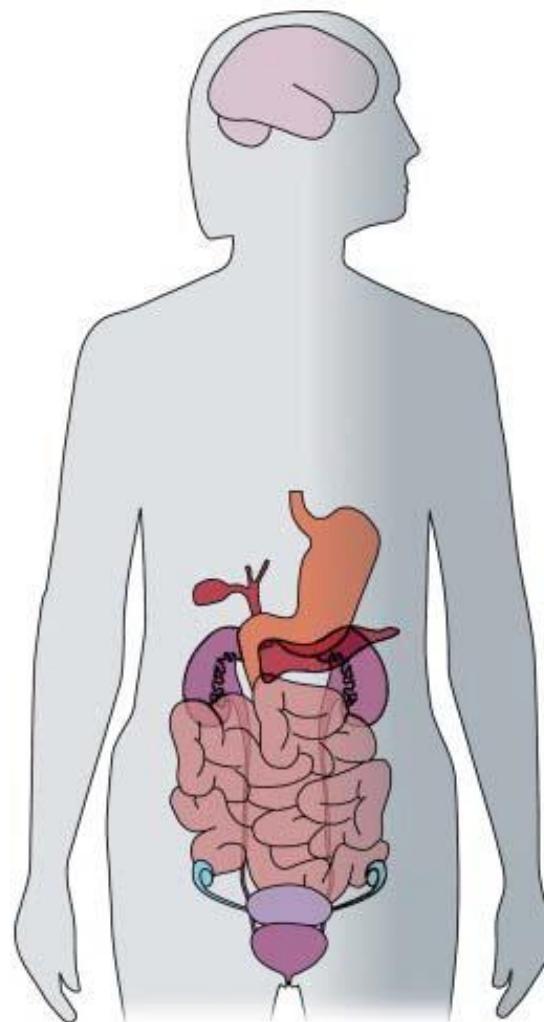
-PTEN mutation - favorable survival - four times more frequent in whites than in blacks

Maxwell et al., Clin Cancer Res 2000

-Type II = 10% in whites, 30% in blacks

Felix A. et al. Cancer Causes Control. Nov 2010; 21(11):1851-1856

Life time risk for other tumors in Hereditary nonpolyposis colon cancer



Nationellt vårdprogram för endometriecancer 2012



Janusz Marcickiewicz 140826

Nyheter och konsekvenser

- CT thorax-buk alltid före operation
- Laparoskopisk hysterektomi rekommenderas
- Högriskgrupp (25-30%):
 - Pelvin + paraortal lymfkörtelutrymning universitetsklinik
- Minskad strålbehandling endast till körtelpositiva patienter eller icke körtelutrymda högriskpatienter

Diagnos och utredning

Transvaginalt ultraljud säker förstahandsmetod (< 4 mm)

Karlsson B et al *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(5):1488-94

Meta-analysis

2896 pts, 13 studies, cut off:

5 mm - sensitivity 90%, specificity 54%

3 mm - sensitivity 98%, specificity 35%

Timmermans A, et al, *Obstet Gynecol* 2010;16 (1):160-167

Endometriobiopsi (EB)

- En metaanalys - 39 studier- 1 714 kvinnor med PMB - detektionsratio för endometriecancer på 99 % och 98% för hyperplasi
Dijkhiuzen FP et al Cancer 2000;89:1765-72.
- Sensitivitet på 81 % (i upp till 16 % är provet otillräckligt)

EB missar fokala förändringar som polyper i 18 % och är falskt negativt i 15 %

Alfhaily F, et al Int J Gynecol Cancer 2009;19:892-95

Fraktionerad abrasio

- Sensitivitet 80-85 % (falsk negativ i 20 %)

Symonds I, Reviews in Gynecol Practice 2003;3:11-15.

- Retrospektiv histopatologisk genomgång av 13 600 abrasioprover och 5 800 endometriobiopsier - jämförbar sensitivitet, men abrasio hade högre komplikationsfrekvens

Chambers JT, Clin Obstet Gynecol 1992;35:28-39.

Cervixengagemang

Cervixabrasio

- sensitivitet 38 %, specificitet på 91 %.
- positivt prediktivt värde (PPV) 45 %
- negativt prediktivt värde (NPP) 88 %

Lampe B, et al. *Eur J Gynecol Reprod Biol* 1997;74:205-9

Ultraljud

- sensitivitet 86 %
- specificitet 85 %

Sawicki W, et al. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:293-8.

MRT

sensitivitet 75-80 %

specificitet 94-96 %

Manfredi R, et al *Radiology* 2004;231:372-8.

Hysteroskopi

- sensitivitet 90%
- specifitet 94%
- metaanalys anger "overall success rate" på 96 %

van Dongen H, et BJOG 2007;114:664-75.

- falsk negativ bild i 3 %

Symonds I, Reviews in Gynecol Practice 2003;3:11-15.

- inte tillräckligt kostnadseffektiv som förstahandsval

Tahir MM, et al. Br J Obstet Gynecol 1999;106:1259-64.

VP utredning

- Endometriobiopsi
- CT thorax/buk (CT- hög risk, Pulm rtg - låg risk)
- Vid klinisk misstanke om metastasering skall adekvat bilddiagnostisk utredning göras (CT, MRT)
- Vid misstänkt cervix engagemang bör MRT utföras (stromainvasion?)

The utility and cost effectiveness of preoperative computed tomography for patients with uterine malignancies

Bansal N. et al, Gynecol Oncol 2008;111(2):208-212

762 pts,
management altered 3%, accidental findings 17%

Conclusions

Preoperative CT is costly, and rarely alters management in patients with uterine neoplasms, particularly among endometrioid carcinomas. CT may be beneficial in patients with high-risk histologies and requires further study.

SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group

Recommendations 2014:

Routine preoperative assessment of endometrial cancer patients with imaging tests evaluating for metastasis is not necessary
(level of evidence: A)

Burke WM et al, SGO Clinical Practice Committee, Gynecol Oncol 2014, in press

Imaging in endometrial cancer

Epstein E, Blomqvist L, Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 28(2014);721-739

Common practice in Sweden

- Simple TAH+BSO in all patients with "early" endometrial cancer
- Prognostic factors showed a high risk for nodal spread
- The advice- radiotherapy to the pelvis

Right decision?

Högrisk EC

- 19-34% pelvic node metastasis
- 14-23% para-aortic node metastasis
- 0-3% isolated para-aortic node metastasis

Creasmen et al. Cancer 1987

McMeekin et al. Gynecol Oncology 2001

Brisow et al. Int J Gynecol Cancer 2003

Mariani et al. Gynecol Oncology 2004

Konsekvenser av adjuvant pelvin RT vid högrisk EC utan känd lymfkörtelstatus

- No benefit:

60-70% no node metastasis

10-23% para-aortic nodes metastases

+ Benefit:

19-34% only pelvic node metastases

Extra-uterine Risk Factors and Recurrence Rate

Factor	Recurrence rate
• Adnexal Metastasis	14 %
• +Peritoneal Cytology	16 %
• +Peritoneal Disease	25 %
• Pelvic Nodal Metastases	29 %
• Aortic Nodal Metastases	40 %

Surgical Staging of Endometrial Cancer

Para-aortic Nodal Sampling (GOG33)

Positive para-aortic Lymph Nodes

- 40% suspicious on palpation
- 98% associated with positive pelvic lymph nodes, outer 1/3 myometrial invasion, gross adnexal disease

- Vid positiva pelvina lymfkörtlar är risken för samtidig paraaortal körtelmetastasering 40-60 %
- Isolerade metastaser i paraaortala körtlar 1- 16%

Benedetti-Panici P, Maneschi F, Int J Gynecol Cancer 1998; 4: 322–327

Mariani A, et al Gynecol. Oncol. 2001; 81: 100-04

Mariani A, et al Gynecol. Oncol. 2000; 76: 348.

Yenen et al Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2003; 24: 327-29.

Abu-Rustum NR, et al Gynecol Oncol 2009; 2:236-238

Odaqiri T, et al Ann Surg Oncol 2014; Aug;21(8):2755-61

- 16 % isolerade paraaortala metastaser

281 hög risk patienter:

63/281 (22%) positiva körtlar:

19/63 (33%) endast i bäckenet

29/63 (51%) både i bäckent och paaortalt

9/63 (16%) enbart paraaortalt = 9/281 = 3%

77 % - positiva lymfkörtlar ovanför arteria mesenterica inferior

Mariani et al, Gynecol Oncol 2008; 1: 11-18

7/266 = 2.6% - 31 % - positiva lymfkörtlar ovanför arteria mesenterica inferior

Odaqiri T, et al Ann Surg Oncol 2014; Aug;21(8):2755-61

Therapeutisk effekt ?

- Survival advantage following extensive surgical staging
Kilgore et al. Gynecol Oncol 1994
- Fewer retroperitoneal recurrences following systemic lymph node dissection
Chuang et al. Gynecol Oncol 1995
- Significant fewer lymph. failures in patients with a "more complete (> 10 nodes) lymphadenectomy"
Mariani et al. 2004
- Significant survival benefit for pts with G3 and >11 nodes removed
Cragun et al. J of Clin Oncol, 2005

- 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

RCT, 85 hospitals, st I, 704/704 pts,
median 12 nodes (1-59), 8%- 0, 35% < 10
CT 4% vs 4%, RTX 33% vs 33%,
OS LND(-) 81 vs LND (+) 80%, (p=0.31)
DFS LND(-) 79 vs LND(+)73% (p=0.017) - type II 7.8 vs 11%

- Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F et al. (CONSORT) Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst 2008; 23: 1707-1716

RCT, 31 hospitals, st I, 250/264, median 30 nodes (22-42)
CT 10 vs 14%, RTX 25 vs 17%
OS 90 vs 86%,
DFS 82 vs 81%

- 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

Chan JK, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. Cancer 2006; 107:1823 - 1830.

12 333 patients

intermediate/high-risk - more extensive lymph node resection was associated with improved 5-year DFS ($P < .001$).

Stage IIIC-IV - extent of node resection significantly improved OS ($P < .001$)

no significant benefit of lymph node resection in low-risk patients ($P = .23$)

multivariate analysis - more extensive node resection - a significant prognostic factor for improved survival in intermediate/high-risk patients after adjusting for age, year of diagnosis, stage, grade, adjuvant radiotherapy, and the presence of positive nodes ($P < .001$)

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; 375(9721): 1165-1172

2 hospitals, 671 patients:

325 systematic pelvic lymphadenectomy

346 combined pelvic and para-aortic lymphadenectomy

407 patients at intermediate/high risk OS 72.6% vs 83.2% (p=0.0009)
DFS 73.0% vs 84.9% (p=0.0004)

264 patients at low risk OS 94.2% vs 96.2% ns
DFS 96.7% vs 99.2% ns

Multivariate analysis in intermediate or high risk - para-aortic lymphadenectomy reduced the risk of death compared with pelvic lymphadenectomy (p<0.0001)

328 patients with intermediate or high risk who were treated with adjuvant radiotherapy or chemotherapy showed that patient survival improved with pelvic and para-aortic lymphadenectomy (p=0.0049) and with adjuvant chemotherapy (p=0.0465) independently of one another.

-Lymfkörtel status är den starkaste prognostiska faktor

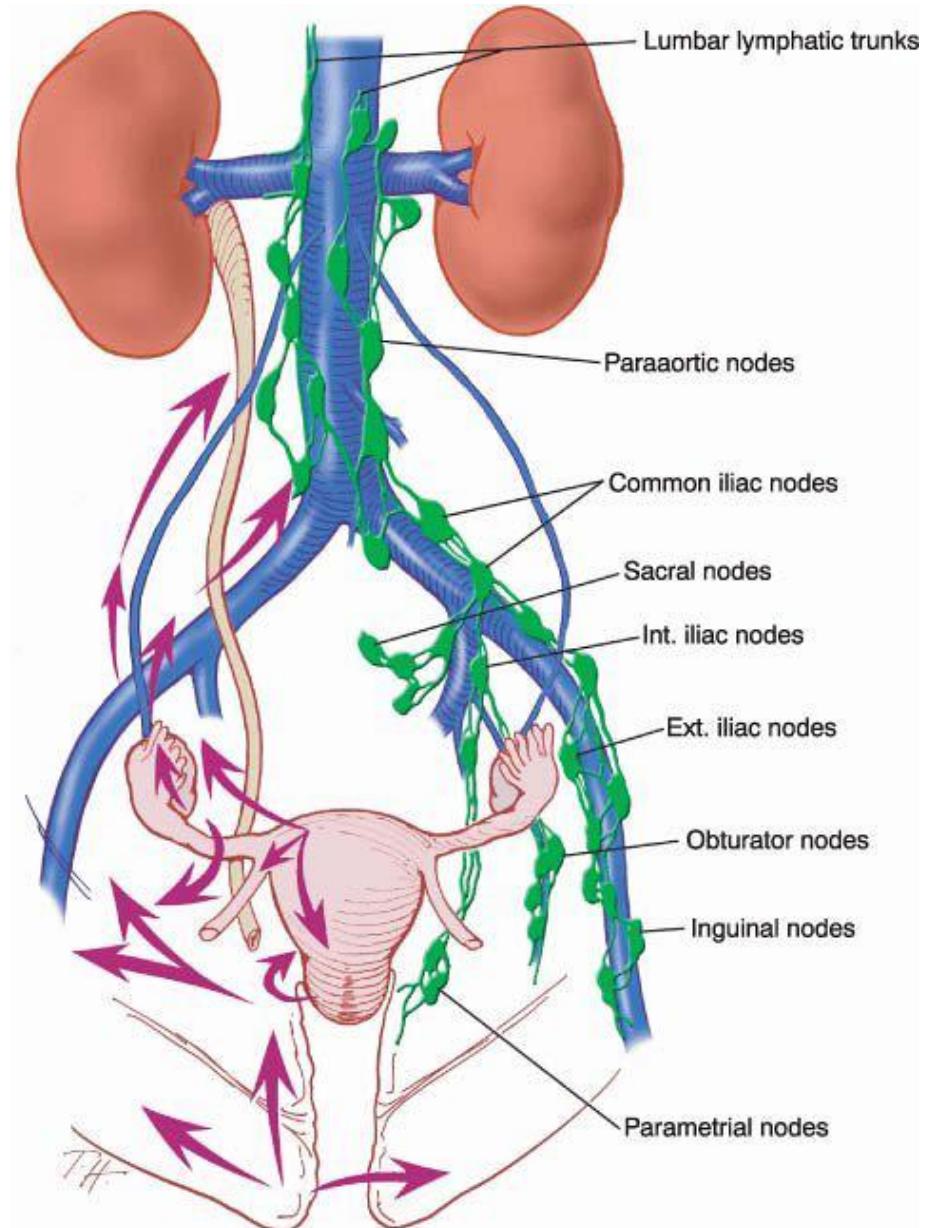
Morrow 1991

- Bättre överlevnad efter lymfkörtelutrymning

Kilgore 1995, Chuang 1995, Mariani 2004, Cragun 2005, Chan 2006, Todo 2010

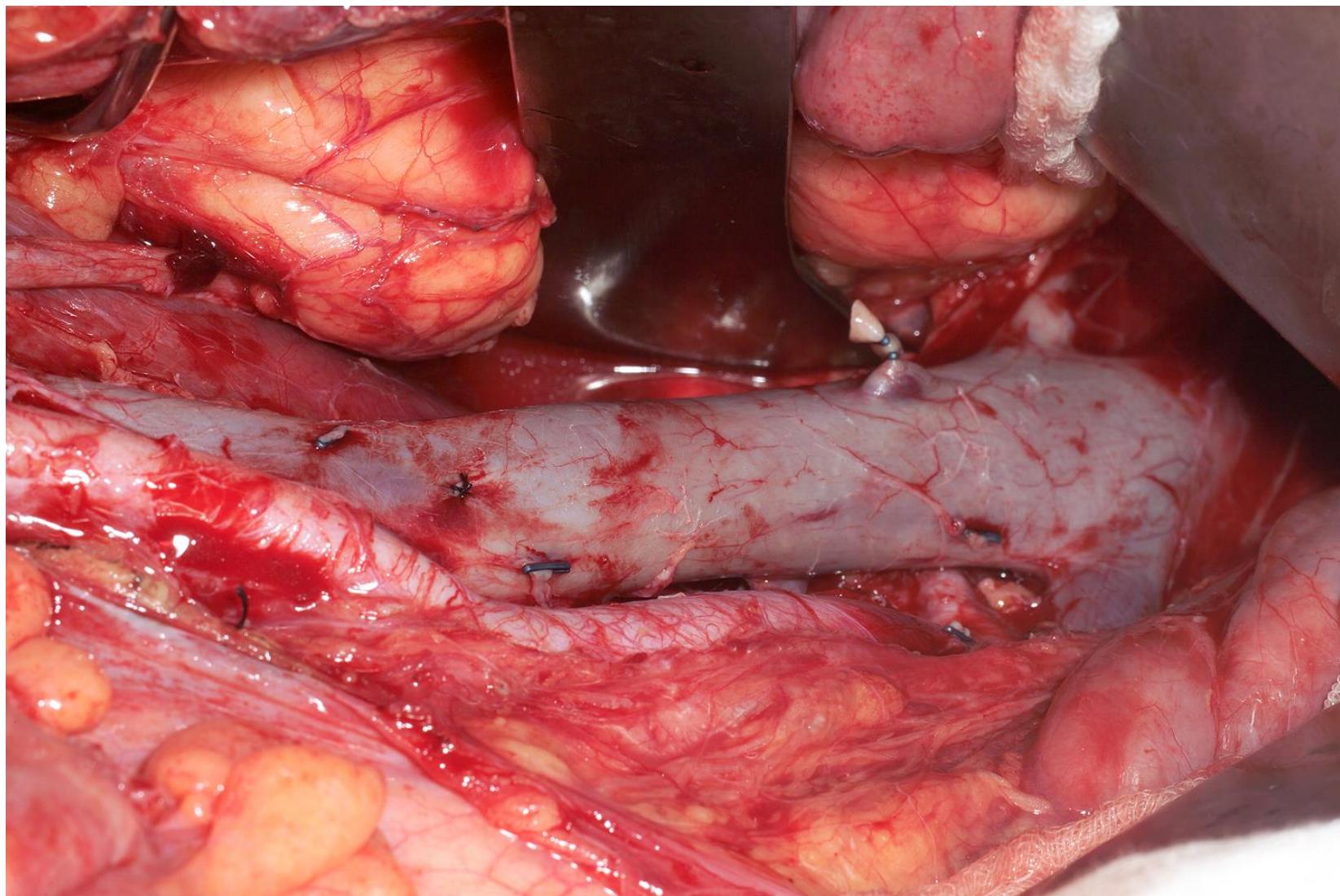
-Pelvina recidiv är sällsynta efter lymfkörtelutrymning och antigen rtx eller brachyterapi

Mohan 1998, Larson 1998, Berclaz 1999, Fanning 2001, Straughan 2002, Rittenberg 2003



Argument för lymfkörtelutrymning i högriskgruppen vid endometriecancer

- Diagnostisk åtgärd för mer tillförlitlig stadieindelning
- Ger bättre underlag för planering av postoperativ terapi
- Om inga lymfkörtelmetastaser föreligger vid op. kan man avstå från extern strålbehandling mot körtelstationerna
- Ev. ökad morbiditet pga lymfkörtelutrymning ska vägas mot minskat behov och morbiditet av strålbehandling
- Terapeutisk effekt av lymfkörtelutrymning kan inte uteslutas, men är inte riktigt belagd



Signifikant skillnad i morbiditet:
19% komplikationer utan LND och 37% med LND

Dowdy, 2012

Long term ?

Janusz Marcickiewicz 140826

Lymphoedema After Surgery for Endometrial Cancer LASEC

Prevalens, komplikationer och riskfaktorer för lymfödem efter pelvin och paraaortal lymfadenektomi vid primär radikal operation för endometriecancer kliniskt FIGO stadium 1 och 2.

Preben Kjølhede, KK

Professor, överläkare

Study chair, principal investigator,

Universitetssjukhuset, Linköping
Halland och VG-regionen
Uppsala-regionen
Norrlands-regionen
Örebro-Regionen
Karlstad-regionen

17 kliniker

Sentinel node

Khoury-Collado F et al, Gynecol Oncol 2011;122(2):251-4

266 pts, sentinel node identified in 233 (84%)
12% positive nodes (3% at immunohistochemistry)

Ballester M et al, Gynecol Oncol 2011;12(5):469-76

Prosp multic, st I-II, dual cervical injection, Tc + patent blue,
125 pts, at least 1 SLN in 111 (88,8%)
19/111 (17%) positive nodes,
3 pts false negative (NPV 97%) = 2 contralateral pelvis, 1 paraaortic

Immunohistochemistry and serial sectioning detected metastases undiagnosed by conventional histology in nine of 111 (8%) patients with detected SLNs, representing nine of the 19 patients (47%) with metastases

Holloway R et al

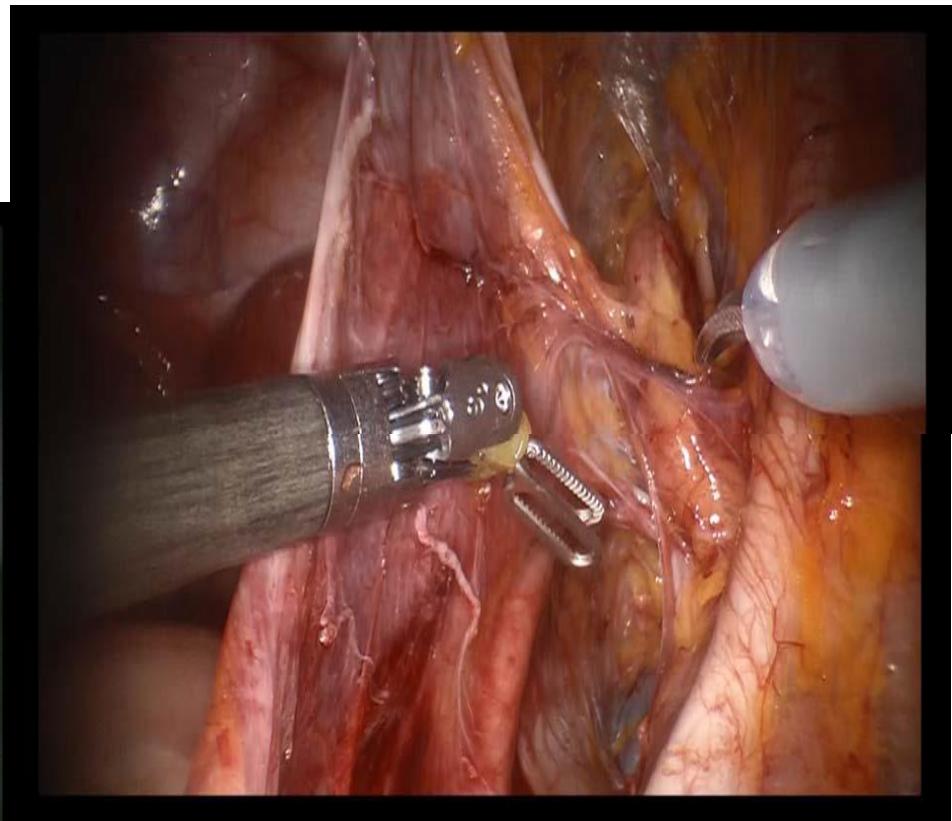
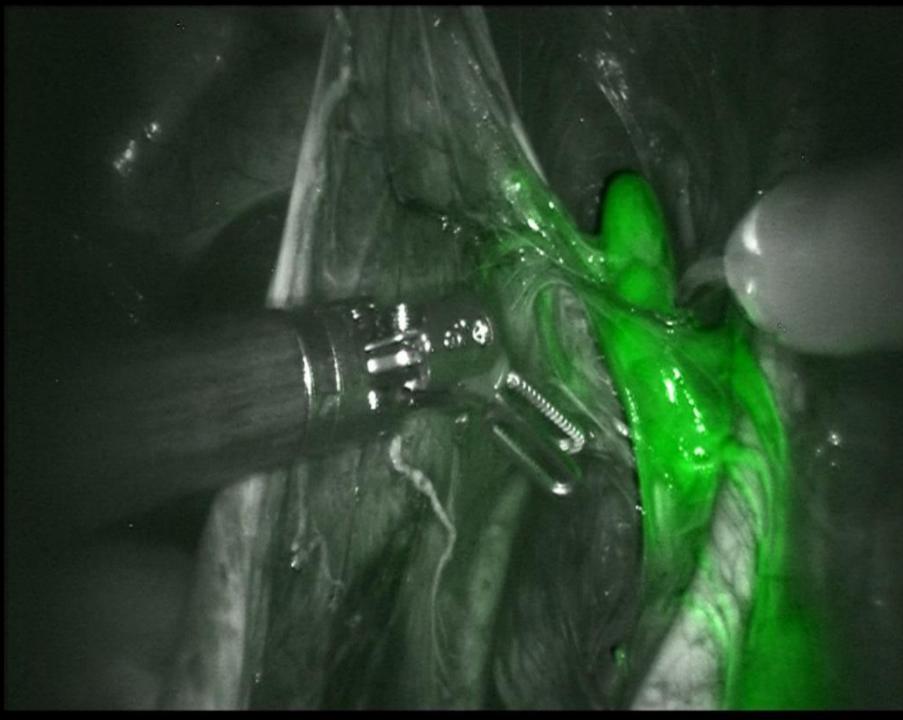
Detection of sentinel lymph nodes in patients with endometrial cancer undergoing robotic-assisted staging: a comparison of colorimetric and fluorescence imaging.

Gynecol Oncol 2012 Jul;126(1):25-9

35 pts

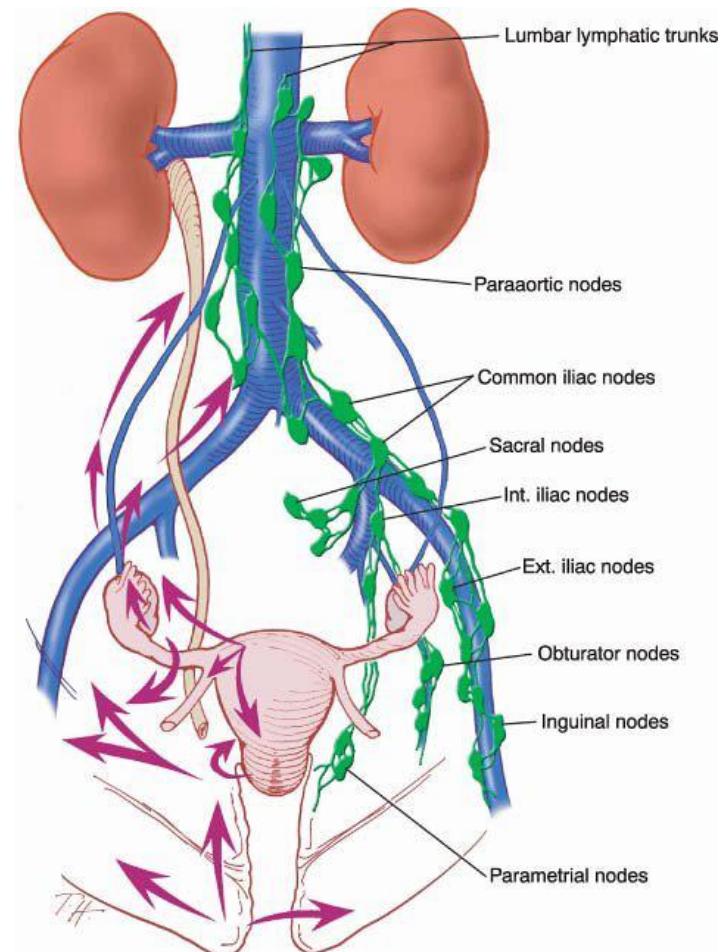
27 (77%) and 34 (97%) of patients had bilateral pelvic or aortic SLN detected by colorimetric and fluorescence, respectively ($p=0.03$)

© Jan Persson 2013



Icke endometrioida:
pelvina LNM paraaortala LNM
32% 23%

Endometrioida:
pelvina LNM paraaortala LNM
G1 2% 1%
G2 9% 10%
G3 19% 23%



Preoperativ riskgruppsindelning (Spridning utanför uterus ej påvisad före op.)

Preoperativ högrisk (Cirka 25-30 % av alla patienter)

- Icke endometrioid typ eller
- FIGO grad 3 eller
- Non-diploid DNA-profil eller
- Uppenbart kliniskt cervixengagemang (inte bara i skrap)

Preoperativ lågrisk (Cirka 70 - 75 % av alla patienter)

- Ingen av ovanstående riskfaktorer föreligger

Icke endometrioida:

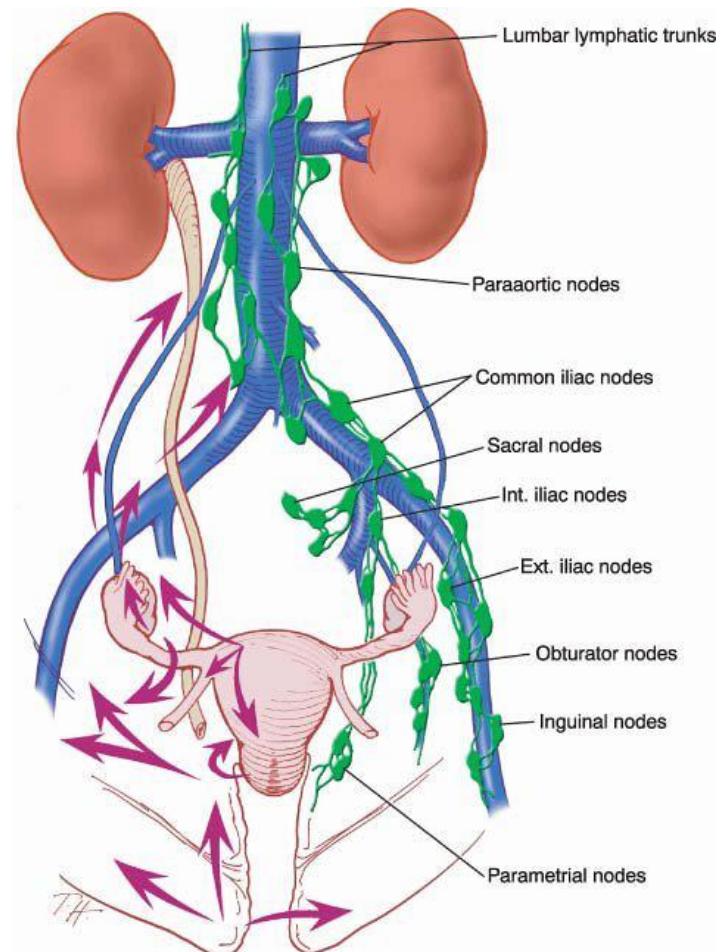
pelvina LNM	paraaortala LNM
23%	32%

Endometrioida:

	pelvina LNM	paraaortala LNM
G1	2%	1%
G2	9%	10%
G3	19%	23%

% pelvina LNM

MI	<50%	>50%
G1	3%	15%
G2	7%	17% ←
G3	6%	35%



- 1440 pts

	% Postoperative complications	
	Laparoscopy	Laparotomy
Scribner <i>et al.</i> (1999) [9]	10.5	17.6
Eltabbakh <i>et al.</i> (2000) [10]	7.5	10.0
Eltabbakh <i>et al.</i> (2002) [13]	9.0	18.6
Langebrekke <i>et al.</i> (2002) [12]	3.7	4.1
Holub <i>et al.</i> (1998) [6]	15.2	20.4
Occelli <i>et al.</i> (2003) [15]	1.4	6.9
Litta <i>et al.</i> (2003) [14]	0	0
Kuoppala <i>et al.</i> (2004) [16•]	17.5	32.5

GOG LAP 2 study, 2616 women, randomized 2:1

Postoperative complications 14% vs 21%
(p<0.0001)

Hospitalization > 2 days 52% vs 94%
(p<0.0001)

Higher QoL score after 6 weeks
(p<0.001)

Conversion to laparotomy 25.8%
17.5% for BMI 25,
26.5% for BMI 35,
57.1% for BMI 40

Walker JL et al, J Clin Oncol 2009;27(32):5331-6

Postoperativ behandling

Kirurgiskt stadium I (FIGO 2009)

Postop. lågrisk - Ingen efterbehandling

Postop. medelhögrisk - Ingen efterbehandling

Postop. högrisk

- Körtel-negativ patient - Enbart kemoterapi
 - Ej körtelutrymd patient - Kemoterapi + strålbehandling + VBT
 - OBS! ev. kompletterande operation
-
- Körtel-positiv patient = Stadium IIIC - Kemoterapi + strålbehandling + VBT

Nationellt vårdprogram Kontroller och kvalitetsuppföljning

Evidens saknas från randomiserade studier av patientnyttan av kontroller i form av överlevnadsvinst, minskad morbiditet eller ökad livskvalitet.
Kontroller anses ändå viktiga:

- Ur patientsynpunkt
- För sjukvården, som led i kvalitetsuppföljning

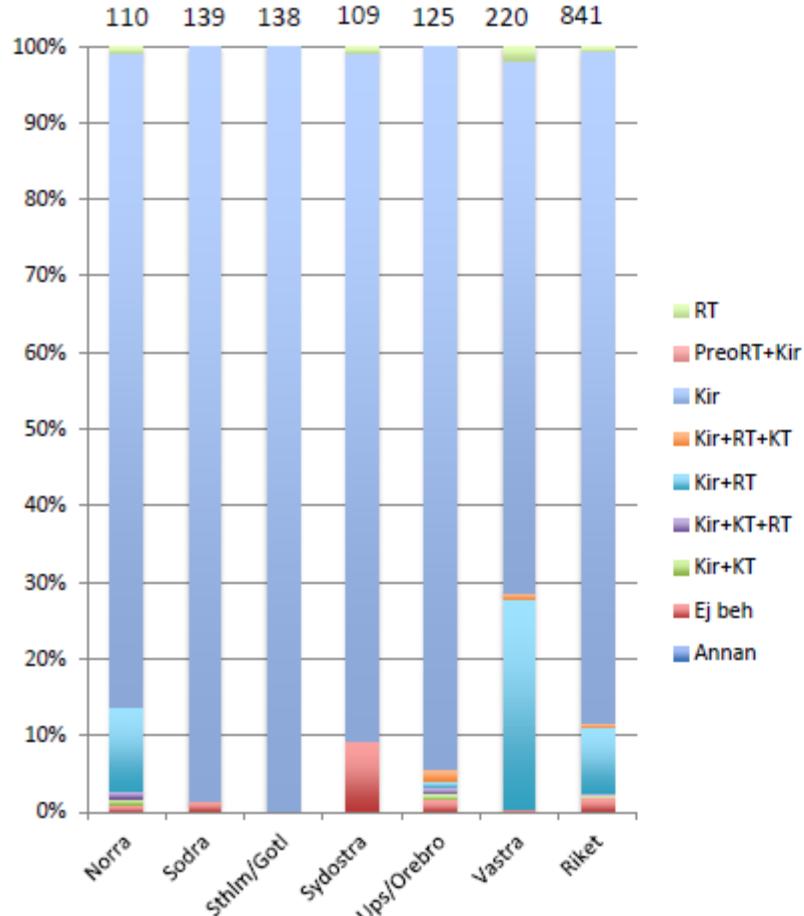
Rekommenderade kontrollintervall

- Var 3:e - 4:e månad under 1-2 år
- Därefter var 6:e - 12:e månad upp till 5 år

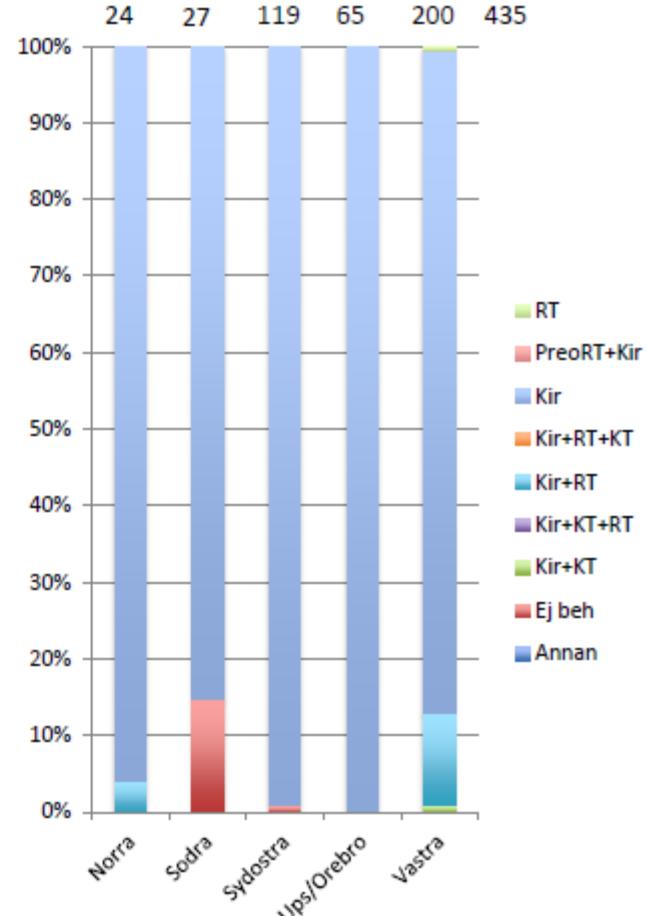
- Registrering i nationella kvalitetsregistret för gynekologisk cancer -INCA !

Behandling postop lågriskgrupp stadium I (2010-11 n=841 resp 2012-13 n=436)

2010-11



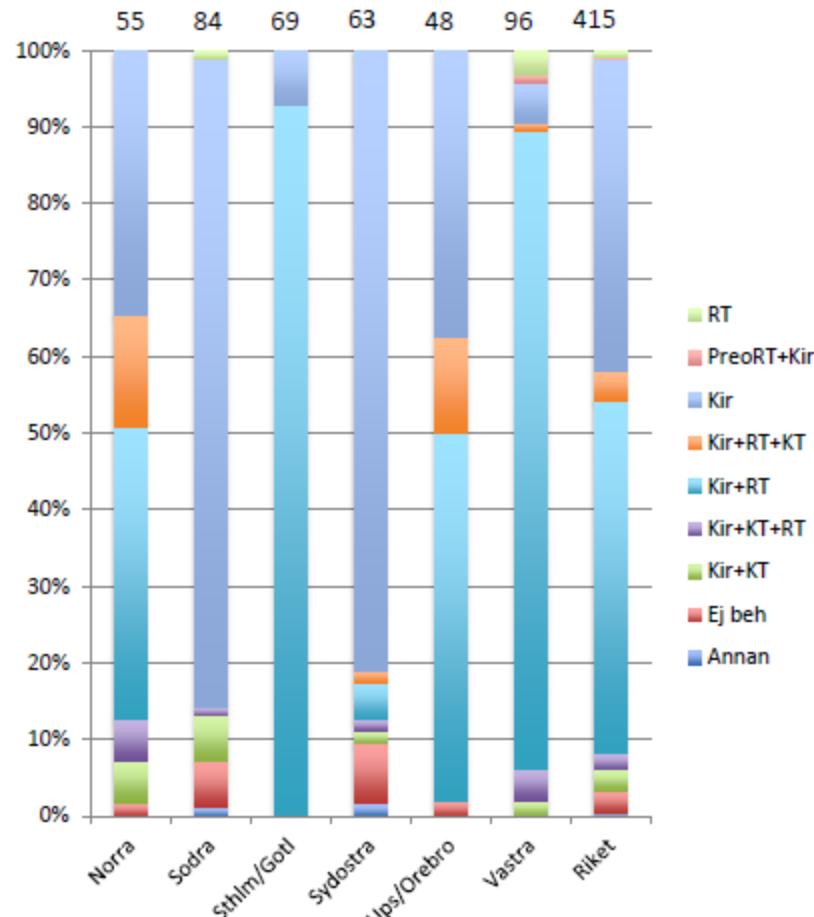
2012-13



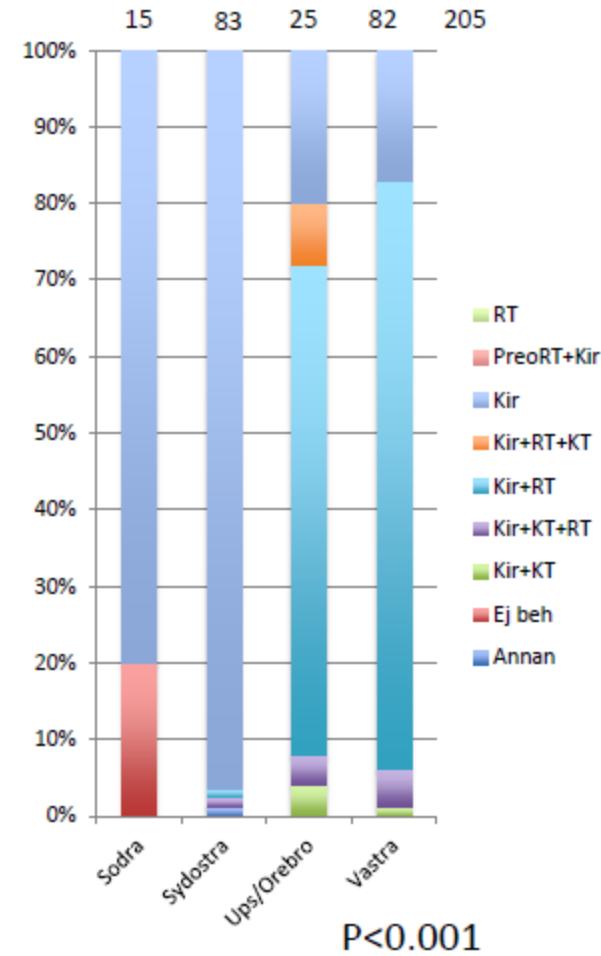
P<0.001

Behandling postop medelriskgrupp stadium I (2010-11 n=415 resp 2012-13 n=223)

2010-11



2012-13



Behandling postop högriskgrupp stadium I

(2010-11 n=157 resp 2012-13 n=76)

