

# **Vårdprogram för Endometriecancer för Sydöstra Sjukvårdsregionen**

**Endometriecancergruppen i Sydöstra sjukvårdsregionen  
och  
Onkologiskt Centrum i Sydöstra sjukvårdsregionen**

## Innehållsföreteckning

Förord .....	4
1 Epidemiologi .....	5
1.1 Incidens .....	5
1.2 Etiologi .....	5
1.3 Risk- och skyddsfaktorer .....	6
2 Prognos .....	6
3 Stadielin delning .....	7
4 Histologi och malignitetsgradering .....	7
5 Rapporterade behandlingsresultat .....	9
5.1 Randomiserade studier .....	9
5.2 Riskgruppering och adjuvant strålbehandling - Icke-randomiserade studier .....	10
5.3 Adjuvant kemoterapi .....	11
5.4 Adjuvant endokrin terapi .....	12
6 Vårdprogram för endometrie cancer för sydöstra sjukvårdsregionen .....	12
7 Diagnos .....	12
8 Primär utredning och klinisk stadielin delning .....	12
9 Behandling - icke operabla patienter .....	13
9.1 Kliniskt stadium I och II - inoperabla patienter .....	13
9.2 Stadium III och IV - inoperabla patienter .....	13
10 Behandling - operabla patienter. Kliniskt stadium I-II - preoperativ riskgruppering .....	13
10.1 Kirurgisk behandling .....	13
10.3 Kirurgiskt stadium I-II - postoperativ riskgruppering .....	14
10.3.1 Kirurgiskt stadium I .....	14
10.3.1.1 Postoperativ riskgruppsindelning för lågriskpatienter enligt preoperativ bedömning .....	14
10.3.1.1 Postoperativ riskgruppsindelning för högriskpatienter enligt preoperativ bedömning .....	14
10.3.2 Kirurgiskt stadium II .....	15
10.3.2.1 Postoperativ riskgruppsindelning av lågriskpatienter enligt preoperativ bedömning .....	15
10.3.2.1 Postoperativ riskgruppsindelning av högriskpatienter enligt preoperativ bedömning .....	15
11 Postoperativ handläggning/behandling .....	15
11.1 Kirurgiskt stadium I .....	15
11.2 Kirurgiskt stadium II .....	16
12 Behandling operabla patienter med kliniskt eller kirurgiskt stadium III-IV .....	16
13 Uppföljning .....	16
14 Behandling vid sjukdomsprogress (recidiv) .....	17
15 Endometrie hyperplasi .....	17
16 Bilaga 1. Kirurgisk teknik .....	18
16.1 Allmänt .....	18
16.2 Explorativa delen av operationen .....	18

16.3 Enkel extrafasciell hysterektomi (TAH) med bilateral salpingo-ooforektomi (BSO) .....	18
16.4 Lymfkörtelutrymning (lymfadenektomi LA) för högriskpatienter enligt preoperativ bedömning .....	19
16.5 Radikal hysterektomi .....	19
16.6 Kirurgiska procedurer vid kontraindikationer mot bukkirurgi .....	19
16.7 Experimentella metoder .....	19
16.8 Provhantering – fixering .....	19
17 Bilaga 2. Patologi .....	20
17.1 Provhantering och fixering .....	20
17.2 Utskärning .....	20
17.3 Frågeställningar .....	20
17.4 DNA-analys .....	21
17.5 Metastaseringsrisk .....	23
17.6 Referenser - patologibilagan .....	23
Födesschema ca corporis uteri kliniskt stadium I-II .....	25
Födesschema endometrie hyperplasi .....	26
18 Referenser .....	27

## Förord

Endometrie cancergruppen i sydöstra sjukvårdsregionen bildades för att utveckla vårdprogrammet för endometrie cancer (corpuscancer) i regionen. Även tidigare fanns ett väl definerat program för behandling av patienter med endometrie cancer. Detta program hade utarbetats i samarbete mellan Kliniken för Gynekologisk Onkologi vid Universitetssjukhuset i Linköping och regionens Kvinnokliniker. Registrering skedde vid Kliniken för Gynekologisk Onkologi i klinikens patientregister. Enligt överenskommelsen remitterades samtliga fall för bedömning, även om behandlingen av lågriskfall var enbart operativ och utfördes vid Kvinnoklinikerna. Detta betydde att majoriteten av patienterna (låg riskfallen) inte behövde komma till Linköping, då bedömningen av dessa skedde enbart genom remisskonsultation och eftergranskning av patologiska preparaten, samt DNA-analyser. Högriskpatienterna fick sin behandling, inklusive kirurgi, i Linköping. Detta program var dock inte officiellt sanktionerat som ett s.k. vårdprogram av onkologiskt centrum. Eftersom vi både kände behov av en revision av det tidigare programmet och att få programmet officiellt erkänt som ett formellt vårdprogram, tillsattes vid regionmöte våren 2001 en vårdprogramgrupp med representanter från Kvinnoklinikerna och Kliniken för Gynekologisk Onkologi och öl Kerstin Nordenskjöld inbjöds till första mötet som representant för onkologiskt centrumskansli.

Omfattningen av adjuvant behandling vid tidig endometrie cancer har på senare år varit föremål för diskussioner och någon konsensus rörande vilka patientgrupper som bör erhålla adjuvant behandling föreligger inte. Även i Sverige förekommer ganska stora variationer i behandlingsprogrammen.

Gruppens uppgift har varit att försöka finna ett program som bygger på dagens kunskapsläge och som också integrerar pågående studier, som avser att förbättra kunskaperna om adjuvant terapi vid tidig endometrie cancer.

Endometrie cancergruppens medlemmar:

Thomas Högberg, Kliniken för Gynekologisk Onkologi, Universitetssjukhuset, Linköping, ordförande

George Andrescu, Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

Agneta Axelsson, Kvinnokliniken, Centrallasarettet, Västerås

Julia Bak, Patologen, Universitetssjukhuset, Linköping

George Frotzler, Kvinnokliniken, Sjukhuset, Västervik

Eva Johnsson, Kvinnokliniken, Kalmar

Preben Kjölhede, Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

Kenneth Krohn, Kvinnokliniken, Vrinnevisjukhuset, Norrköping

Lisbeth Liest, Kvinnokliniken, Höglandssjukhuset, Eksjö

Martin Sebesta, Kvinnokliniken, Sjukhuset, Värnamo

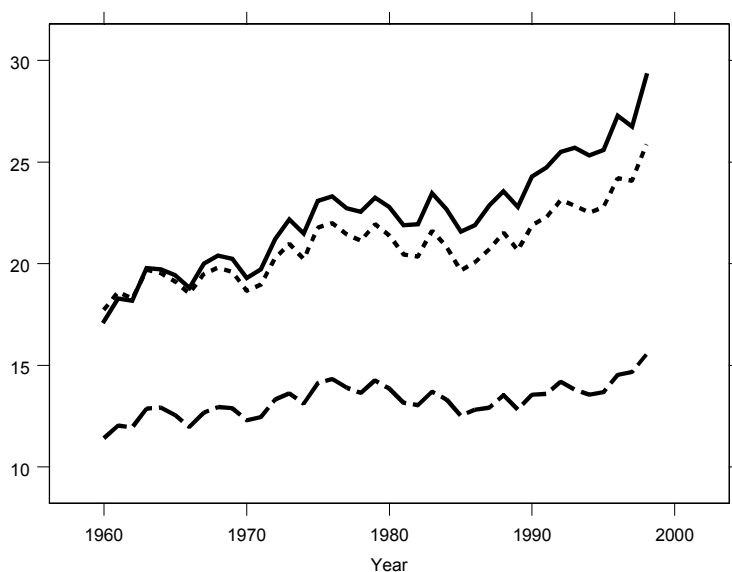
Magnus Svensson, Kvinnokliniken, Sjukhuset, Värnamo

Per Rosenberg, Kliniken för Gynekologisk Onkologi, Universitetssjukhuset, Linköping

# 1 Epidemiologi

## 1.1 Incidens

Endometrieccancer (corpuscancer) är den tredje vanligaste maligniteten bland kvinnor i Sverige och den vanligaste gynekologiska maligniteten. Den står för 5-6% av all kvinnlig cancer. Under de sista decennierna har den åldersstandardiserade incidensen ökat i många länder. I Sverige ökade den långsamt fram till 1975 och låg sedan ganska stabil fram till 1990, för att därefter återigen öka under 90-talet (Figur 1). De flesta fall inträffar hos kvinnor i åldersgruppen 60-69 år. Endast omkring 3% av patienterna är under 40 år. Eftersom andelen äldre ökar i befolkningen, resulterar också detta i en ökning av antalet fall av endometrieccancer. 1999 diagnostiserades 1 223 fall av endometrieccancer i Sverige (1), samma år registrerades 319 dödsfall i endometrieccancer (2). De nordiska cancerregistren har i ett samarbetsprojekt gjort en prognos över cancerutvecklingen i de nordiska länderna fram till år 2010 (3). För endometrieccancer förutsåg man i Sverige en minskning av åldersstandardiserade incidensen och man prognostiserade 15% sänkning till år 2000 och 24% till år 2010, vilket med hänsyn till befolkningens ändrade ålderssammansättning skulle innebära oförändrat antal fall. Denna prognos stämmer inte med utvecklingen under 90-talet.



**Figur 1.** Antalet fall per 100 000 kvinnoår i Sverige 1960-1998. Hemdragen linje utan åldersstandardisering. Prickad linje åldersstandardiserat till svenska befolkningen 1970 och bruten linje standardiserat till världsstandardbefolkningen. Data från Svenska cancerregistret, Högberg T, Lönn L (2002) opublicerade resultat.

## 1.2 Etiologi

Carcinogenesen karaktäriseras av flera steg som börjar kunna knytas till genetiska förändringar (4). Östrogener spelar en viktig roll i endometrieccancers utveckling. Varje endo-

eller exogen faktor som ökar expositionen för östrogen utan att motverkas av gestagen tenderar att öka risken. Östrogen stimulerar proliferation och utveckling av endometriehyperplasi och i en del fall tillkommer utveckling av atypier. En del författare har postulerat, att det finns två typer av endometriecancer. Den vanligaste typen skulle vara associerad med hyperöstrogenism och ofta vara högt differentierad med bättre prognos. Morfologiskt ser man ofta både hyperplasi och cancer (5). Mutationer av K-ras, PTEN, beta-catenin och mikrosatellit instabilitet är vanligare jämfört med de icke-östrogenberoende typerna. Tumörerna är ofta högt differentierade, ytligt invasiva och hormonreceptorpositiva och svarar ofta på gestagenbehandling. Prognosen är i allmänhet god. Den andra typen uppkommer sannolikt via en östrogenoberoende mekanism och är generellt associerad med sämre prognos. Denna grupp inkluderar lågt differentierade endometrioida carcinom och de ovanligare histologiska typerna; serösa, klarcells- och anaplastiska carcinom. Tumörerna uppstår i ett atrofiskt endometrium och föregås alltså inte av hyperplasier. Förstadiet här är intraepiteliala metaplasier med atypier. Dessa patienter tenderar att vara äldre. Mutationer i p53-genen och överexpression av HER-2 är vanligare vid dessa tumörformer och uppkommer tidigt i förloppet. Dessa tumörer är sällan hormonreceptorpositiva.

### **1.3 Risk- och skyddsfaktorer**

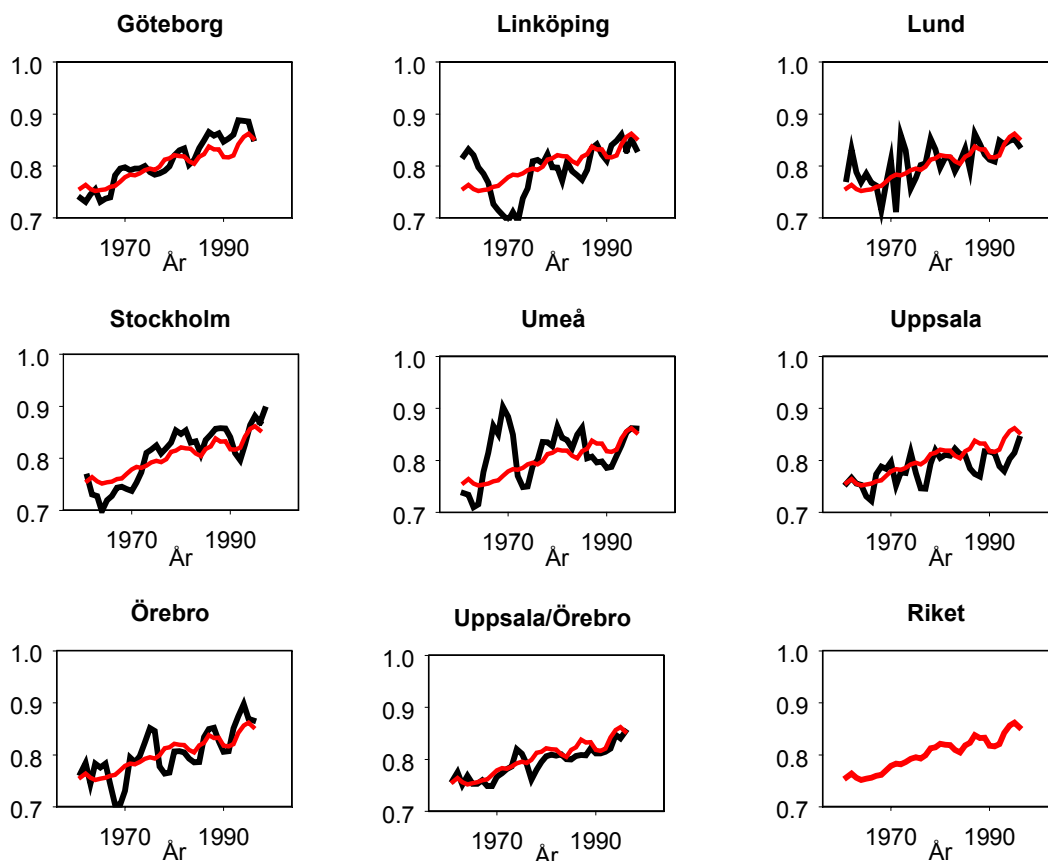
Risikfaktorer för endometriecancer är ålder, övervikt, östrogenbehandling, diabetes mellitus, ovarialdysfunktion, tidig menarche, sen menopaus, infertilitet, nulliparitet och tamoxifenanvändning. Skyddande effekt har P-piller och möjligen östrogenbehandling med kontinuerligt progesterontillägg, ökad paritet, rökning och fysisk aktivitet (6;7).

## **2 Prognos**

Omkring 70% av patienterna med endometriecancer med diagnos mellan 1993 och 1995 diagnostiserades enligt Annual Report med FIGO kirurgiskt stadium I (8). I Sydöstra Sjukvårdsregionen var under samma period andelen kirurgiskt stadium I 77%. På grund av att andelen patienter i tidigt stadium dominerar är prognosen god. Totala 5-årsöverlevnaden för 6260 patienter var i Annual Report 77% (8). Relativa 5-årsöverlevnaden (korrigerad för normal dödlighet) för patienter registrerade i Svenska Cancerregistret med diagnosdatum 1960-99 förbättrades kontinuerligt under perioden och var för patienter diagnostiserade 1996-1999 82% (Figur 2). Främst beror detta på bättre prognos för äldre patienter, sannolikt beroende på att dessa i allt högre utsträckning får samma behandling som de yngre patienterna. Resultaten för de olika sjukvårdsregionerna är i stort sett lika, trots ganska stora skillnader vad gäller t. ex. andelen patienter som får adjuvant behandling. Stadium för stadium är överlevnaden för patienter med endometriecancer ganska lika den för andra gynekologiska maligniteter (9). För kirurgiskt stadium I var totala 5-årsöverlevnaden 87%, och för stadium II, III och IV 76%, 57% respektive 18% (8)

### 3 Stadieindelning

Sedan 1988 rekommenderar FIGO kirurgisk stadieindelning (Tabell 1). Inoperabla patienter stadieindelas kliniskt (Tabell 2).



Figur 2. Utvecklingen av relativa 5-årsöverlevnaden för patienter med endometrieccancer registrerade i Svenska Cancerregistret med diagnosår 1960-1999 för riket och de olika sjukvårdsregionerna. Data från Svenska cancerregistret, Högberg T, Lönn L (2002) publicerade resultat.

### 4 Histologi och malignitetsgradering

Se Tabell 3 i patologibilagan. Endometrioida adenocarcinom utgör 75-80%. Serösa <10%, klarcelliga 4%, mucinösa 1% och skivepitelcancer <1%. Skivepitelcancer är således ytterst ovanligt och diagnosen endometrieccancer accepteras endast efter noggrant övervägande. Om det är oklart om den är utgången från cervix eller corpus bedöms den som cervixcancer. Malignitetgraderingen görs enligt FIGO (Tabell 4 i patologibilagan)

**Tabell 1.** Kirurgisk stadiindelning av endometrieccancer (FIGO 1988)

<b>Stadium I</b>	<b>Tumören begränsad till corpus uteri.</b>
Stadium IA	Tumören begränsad till endometrieslemhinnan.
Stadium IB	Invasion <1/2 myometriet.
Stadium IC	Invasion ≥1/2 myometriet.
<b>Stadium II</b>	<b>Tumörnedväxt i cervix.</b>
Stadium IIA	Enbart körtelengagemang i endocervix.
Stadium IIB	Stromainvasion i cervix.
<b>Stadium III</b>	<b>Tumör utanför uterus.</b>
Stadium IIIA	Tumören invaderar uterus serosa och/eller adnexa och/eller positiv cytologi i buksköljvätska eller ascites.
Stadium IIIB	Vaginala metastaser.
Stadium IIIC	Metastaser till bäckenlymfkörtlar och/eller para-aortala lymfkörtlar.
<b>Stadium IV</b>	<b>Fjärrmetastasering eller engagemang av blåslemhinnan eller tarmslemhinnan.</b>
Stadium IVA	Tumörinvasion av blåsan och/eller tarmmukosan.
Stadium IVB	Fjärrmetastaser inkl intraabdominala metastaser och/eller inguinala lymfkörtlar.

Kirurgiskt stadium registreras som 99 om operation ej gjorts

**Tabell 2.** Klinisk stadiindelning (FIGO 1988)

<b>Stadium I</b>	<b>Tumör i corpus uteri.</b>
Stadium IA	Sondmått ≤8 cm.
Stadium IB	Sondmått >8 cm.
<b>Stadium II</b>	<b>Tumörnedväxt i cervix.</b>
<b>Stadium III</b>	<b>Tumören har invaderat utanför uterus men ej utanför bäckenet.</b>
<b>Stadium IV</b>	<b>Tumörutbredning utanför bäckenet eller tumörens engagemang av blåslemhinna eller rektalslemhinna.</b>
Stadium IVA	Överväxt på intilliggande organ som urinblåsa, rektum, sigmoideum eller tunn-tarm.
Stadium IVB	Fjärrmetastaser.

Kliniskt stadium registreras som X om adekvata undersökningar ej gjorts

## 5 Rapporterade behandlingsresultat

Det saknas consensus i litteraturen rörande behandling av tidig endometrie cancer. Olika behandlingsprogram förefaller dock resultera i likartad överlevnad (10). Utvärderingen kompliceras bl. a. av att de flesta studier är orandomiserade och retrospektiva och den parallella användningen av klinisk och kirurgisk stadiindelning.

Sorbe (11) rapporterade 72% cancerspecifik och 47% total 5-årsöverlevnad vid enbart radiologisk behandling av kliniskt stadium I medan radioterapi och kirurgi i kombination resulterade i 88% cancerspecifik och 84% total 5-årsöverlevnad. Man kan konstatera att grupperna inte var jämförbara, då den intercurrenta dödligheten var betydligt större hos enbart strålbehandlade patienter. Några material rapporterar god 5-årsöverlevnad efter enbart kirurgisk behandling av stadium I; 88% (12), 92% (13), 96% (14). En liten jämförande studie mellan kirurgi och strålbehandling, där patienterna matchats m. a. p. riskfaktorer visar ingen signifikant skillnad i överlevnadsresultat. Studien var dock liten och överlevnaden var bättre för kirurgiskt behandlade patienter (15).

Den cancerspecifika överlevnaden är starkt beroende av prognostiska faktorer såsom ålder, differentieringsgrad, myometrie infiltration, histologisk subtyp, stadium (16), DNA-ploiditet och S-fas (17-20) men några i oberoende material validerade multivariata prognostiska index finns inte.

### 5.1 Randomiserade studier

En tidig studie från Radiumhospitalet (21) inkluderade 540 patienter med kliniskt stadium I efter behandling med operation och vaginal brachyterapi. Man randomiserade mellan extern strålbehandling (40 Gy mot bäckenfält) eller observation. Patienter med extrauterin metastasering påvisad vid operationen exkluderades. Man fann en signifikant minskning av antalet vaginala och regionala recidiv i strålbehandlingsgruppen (1,9% jämfört med 6,9% i observationsarmen), men 5-årsöverlevnaden förbättrades inte (89% jämfört med 91%). Fler fjärrmetastaser registrerades i gruppen som fått extern strålbehandling (9,9% jämfört med 5,4%). En subgruppsanalys visade en trend till bättre överlevnad för högriskpatienter med lågt differentierade tumörer och djupinfiltration i myometriet som fått extern strålbehandling (18,2% jämfört med 27,5% cancerspecifik dödlighet).

PORTEC-studien (22) (postoperative radiation therapy in endometrial cancer) randomiserade 715 patienter av medelrisktyp (kirurgiskt stadium IB och grad 2 eller 3, eller stadium IC och grad 1 eller 2) mellan adjuvant postoperativ extern strålbehandling eller observation. I heller i denna studie gjorde man inte lymfkörteleksploration. Även patienter där cytologi på buksköljvätska saknades inkluderades. Medelobservationstiden var 52 månader och kumulativa progressionsraten var 4,2% i strålbehandlingsarmen jämfört med 13,7% i observationsarmen ( $p < 0,001$ ). Man kunde dock inte påvisa någon signifikant skillnad i total 5-årsöverlevnad; 81% respektive 85%. Frekvensen sena komplikationer var 24 respektive 6%. Cancerspecifik dödlighet var 9% respektive 6%. En subgruppsanalys av högriskpatienter (ålder  $\geq 60$  år med myometrie infiltration  $\geq 50\%$  och grad 1-2, eller ytligt infiltrerande och grad 3) hade en lokoregional progressionsrat på 18% respektive 5% för observationsgruppen respektive strålbehandlingsgruppen, medan frekvensen fjärrmetastaser var 5% re

spektive 6% och cancerspecifika dödligheten 8% respektive 11%. Sjuttiotre procent av progressionerna var lokaliserade i vagina. Sjuttiofem procent av patienterna med lokoregionala progressioner i båda grupperna kunde behandlas med kurativ intention och 85% nådde NED (no evidence of disease). Överlevnaden efter progression var dock betydligt bättre i observationsgruppen. Författarna påpekade att den högre lokoregionala progressionsraten i observationsgruppen jämfört med strålebehandlingsgruppen inte orsakade högre frekvens av fjärrmetastaser. Frekvensen fjärrmetastaser var densamma i grupperna (7,0% respektive 7,9%). Hos patienter som randomiserats till adjuvant radioterapi registrerade man behandlingsrelaterad toxicitet hos 26% av patienterna jämfört med 4% i observationsarmen och svåra komplikationer sågs hos 3% i radioterapigruppen (23).

En Gynecologic Oncology Group (GOG)-studie (24) inkluderade 392 patienter som genomgått komplett kirurgisk stadiindelingsprocedur med lymfkörteleexploration (serösa och klarcelliga carcinom exkluderade) som hade stadium IB/C eller IIA/B (ockult) sjukdom. Patienterna randomiserades mellan adjuvant extern strålbehandling versus observation. Med en medianuppföljningstid på 56 månader fann man en signifikant skillnad i 2-års progressionsfri överlevnad (88% versus 96%,  $p=0.004$ ) till fördel för strålbehandlingsgruppen. Tre lokoregionala progressioner registrerades ibland de patienter som randomiserats till strålbehandling (av vilka två hade avstått från radioterapi) jämfört med 18 (8,9%) i observationsgruppen. Liksom i de två andra randomiserade studierna fann man jämförbara frekvenser av fjärrmetastaser (4,7% och 5,9%). Vad gäller totalöverlevnad fann man en trend till bättre överlevnad för patienter som fått strålbehandling (97% versus 95% 2-års totalöverlevnad,  $p=0.11$ ). En subgruppsanalys visade, liksom i Aalders studie (21) en möjlig påverkan på överlevnaden för högriskpatienter. De faktorer man använde för att indikera hög risk var kärlnfiltration, myometri infiltration (yttre 2/3-delen), FIGO grad 2-3 och ålder. En risk faktor och ålder över 69, två riskfaktorer och ålder över 49 eller tre riskfaktorer oavsett ålder definierade patienter som högrisk. En tredjedel av patienterna totalt och 2/3 av patienterna med progression föll i högriskgruppen. Totalöverlevnaden vid 3 år var för lågriskpatienter 97% i radioterapigruppen och 95% i observationsgruppen, jämfört med 88% versus 75% för högriskgruppen.

Slutsatserna som kan dras från dessa tre randomiserade studier (21;22;24) rörande adjuvant extern radioterapi är att extern radioterapi är effektiv eftersom frekvensen lokoregionala progressioner minskar kraftigt. Dock förefaller både frekvensen fjärrmetastaser och endometrie cancerspecifika dödligheten att vara i stort sett oförändrade vare sig adjuvant extern strålbehandling givits eller inte. Frågan om adjuvant extern strålterapi kan påverka cancer specifika överlevnaden för högriskpatienterna och hur dessa skall definieras är fortfarande obesvarad. Både Aalders- (21) och GOG-99-studierna, vilka båda innehåller patienter med högre risk ger antydningar åt det hållet, medan PORTEC-studien (22) med patienter på en generellt något lägre risknivå inte fann någon effekt på frekvensen fjärrmetastaser eller endometrie cancer-relaterade dödsfall i sin subgruppsanalys av högrisk patienter.

## **5.2 Riskgruppering och adjuvant strålbehandling - Icke-randomiserade studier**

Extern strålbehandling ger biverkningar, som kan vara besvärande för patienterna (23). Utvecklingen under senare år har koncentrerats på att indela patienterna i en lågrisk- och

högriskgrupp avseende risk för mikrometastasering. Detta för att kunna optimera antalet patienter som får adjuvant strålbehandling. Strålbehandlingens värde som adjuvant behandling har visserligen ifrågasatts (25;26), men behandlingen är så etablerad att många kliniker fortsätter att erbjuda adjuvant strålbehandling med hänvisning den påvisade minskningen av de lokoregionala progressionsraterna i alla tre randomiserade studierna (21;22;24) och att subgruppsanalyserna av högriskpatienter i Aalders och GOG-studierna antyder att en överlevnadseffekt kan finnas. Oenigheten rör bl. a. var gränsen mellan lågrisk och högrisk skall dras och vilka prognosfaktorer som skall användas.

Danska DEMCA-gruppen (27) allokerade primärt opererade patienter med kirurgiskt stadium I med grad 1-2 och infiltration  $\leq 50\%$  till en lågriskgrupp och följde dessa patienter med enbart med kliniska kontroller. Sextiofem procent av patienterna med stadium I-II kom att med denna indelning tillhöra lågriskgruppen. Övriga patienter med kirurgiskt stadium I och alla med stadium II, samt radikalt opererade patienter med stadium III betraktades som högrisk och fick extern strålbehandling mot bäckenet (45 Gy). Ingen vaginal strålbehandling gavs. I denna studie inkluderades också serösa och klarcelliga carcinom, men histologin i sig ingick inte i riskgruppsindelningen. Man registrerade en total 5-årsöverlevnad på 90% i lågriskgruppen, vilket inte skiljer sig från den förväntade för danska kvinnor med samma åldersdistribution.

Högberg och kollegor (28) delade in patienter med stadium I-II icke-serösa, icke-klarcelliga adenocarcinom i högrisk- respektive lågriskgrupp med hjälp av en kombination av DNA-ploidi, histologisk typ, differentieringsgrad enligt WHO kompletterad med förekomst av solida partier och myometriinfiltration. De avgränsade en lågriskgrupp bestående av 283/335 (84%) av patienterna. Dessa behandlades med enbart kirurgi. De 52/335 (16%) högriskpatienter som ingick i denna studie behandlades med kirurgi och adjuvant vaginal brachyterapi. I lågriskgruppen observerade man en kumulativ endometrie cancerspecifik 5-årsöverlevnad på 96%, jämfört med 80% i högriskgruppen (hazard ratio 5,8;  $p < 0,0001$ ). Man kunde inte påvisa någon skillnad i överlevnad för patienter med endometrie cancer registrerade i det Regionala Cancerregistret för Södra Sjukvårdsregionen under studieperioden för vårdprogrammet jämfört med en tidigare kontrollperiod. Den relativa 5-årsöverlevnaden för patienter i lågriskgruppen var 1,0, dvs. man kunde, liksom i DEMCA-studien, inte påvisa någon överdödlighet för patienter som hänförts till lågriskgruppen jämfört med normalpopulationen.

I materialet från södra sjukvårdsregionen, PORTEC och DEMCA (22;27;28;28;29) finns sammanlagt 127 progressioner registrerade hos sammanlagt 1184 patienter som ej fått extern strålbehandling (undantaget några få protokollsöverträdelser) 46% av dessa hade lokala (vaginala) progressioner, 22% lokoregionala (pelvina) och 36% progressioner utanför bäckenet (fjärrmetastaser). Samtliga dessa studier inklusive GOG-studien (24) visar mycket goda resultat vid behandling av vaginala progressioner, förutsatt att patienten inte tidigare fått strålbehandling.

### **5.3 Adjuvant kemoterapi**

Det finns inga kliniskt kontrollerade studier som stödjer användning av adjuvant kemoterapi. GOG #156 var planerad att randomisera högriskpatienter mellan kemoterapi och radioterapi, men den studien stängdes 1998 pga. för låg inklusionstakt. En Italiensk studie finns

publicerad som abstract (30), där 339 patienter med lågt differentierade tumörer med stadium IC och IIA-B med  $\geq 50\%$  myometrieinfiltration och radikalt opererade IIIA-C randomiserades till adjuvant kemoterapi (PAC) eller adjuvant extern strålbehandling (45 Gy på 5-7 veckor). Man fann inga signifikanta skillnader i progressionsrat (29% för kemoterapi versus 32% för extern strålbehandling) eller lokoregionala progressioner (26% respektive 21%). Författarna anger inte frekvensen fjärrmetastaser, men av de angivna siffrorna bör de vara 3% i kemoterapigruppen jämfört med 11% i radioterapigruppen. Det relativt låga antalet patienter gör att studien har låg teststyrka. En pågående multinationell studie (NSGO-EC-9501) initierad av Linköpingskliniken och som drivs av NSGO (Nordiska Sällskapet för Gynekologisk Onkologi) och EORTC (European Organisation for Treatment and Research of Cancer) randomiserar patienter med högrisk stadium I endometriecancer till adjuvant radioterapi respektive adjuvant radioterapi + sekventiell kemoterapi. För detaljer hänvisas till studieprotokoll.

## 5.4 Adjuvant endokrin terapi

Vad gäller adjuvant gestagenbehandling finns en handfull randomiserade studier, vilka har sammanfattats i en metastudie (31) som inte stödjer adjuvant gestagenbehandling.

## 6 Vårdprogram för endometriecancer för sydöstra sjukvårdsregionen

Det nedan beskrivna vårdprogrammet för Sydöstra Sjukvårdsregionen beskrivs dels i text och dels i form av två *flödesscheman* (*cancer corporis uteri kliniskt stadium I-II sid. 25 och endometriehyperplasi sid. 26*) som med fördel kan studeras före följande text och sedan användas under läsning av texten. Programmet grundar sig på ovanstående och på att vi är engagerade i den ovan beskrivna multinationella studien (NSGO EC 9501).

## 7 Diagnos

- Diagnosen ställs ofta med någon metod för endometrie”sampling”

Skrapmaterial, även endometriebiopsi (mikroskop) skall direkt efter provtagningen fixeras i 4% buffrat (pH 7,4) formalin utan mekanisk trauma för att få optimal fixering som säkrar god morfologi och möjliggör immunhistokemisk analys. Även mer avancerade undersökningar som t. ex. in situ hybridisering kan utföras. Formalinets volym skall vara minst 5 ggr preparatvolymen.

## 8 Primär utredning och klinisk stadiindelning

- Cervixskrap om diagnosen är ställd med endometriebiopsi (**OBS** vass kyrett helst med utbytbara engångsblad; glöm ej sondmått.) eller fraktionerad abrasio om diagnosen ej fastställd.
- Klinisk stadiindelning enligt Tabell 2 (OBS palpation och sondmått).
- Lungröntgen.

- Vaginalt ultraljud för att försöka definiera endometrietjocklek och myometrie-infiltration.
- Bedömning av operabilitet.

**Remiss i form av registreringsblankett i vårdprogrammet** skickas till Gyn-onkologen för registrering och åtgärder. **OBS** att alla fall skall registreras, även sådana där ingen behandling planeras och obduktionsfall. DNA-mätning med flödescytometri på deparaffiniserade snitt och central eftergranskning skall göras.

## **9 Behandling - icke operabla patienter**

### **9.1 Kliniskt stadium I och II - inoperabla patienter**

Intrauterin brachyterapi eventuellt i kombination med extern strålbehandling för patienter med högriskfaktorer. Den radiologiska behandlingen specificeras mera utförligt i särskilt program för radiologisk behandling. Observera att tillgängliga data tyder på att behandlingsresultaten sannolikt är något sämre för enbart radiologisk behandling än för kirurgi ± adjuvant radioterapi. Det rekommenderade förstahandsalternativet är sålunda primär kirurgisk behandling.

### **9.2 Stadium III och IV - inoperabla patienter**

Individuell behandling, oftast en kombination av radioterapi och/eller kemoterapi och/eller hormonell behandling.

## **10 Behandling - operabla patienter. Kliniskt stadium I-II - preoperativ riskgruppering**

### **Lågriskpatienter enligt preoperativ bedömning**

De patienter som inte uppfyller kriterier för högrisk nedan.

### **Högriskpatienter enligt preoperativ bedömning**

Patienter som har en eller flera av följande riskfaktorer:

- kliniskt stadium II
- FIGO grad 3
- non-diploidi
- icke endometrioid histologi

### **10.1 Kirurgisk behandling**

**OBS** att cytologi på buksköljvätska eller ascites ingår i stadiindelningen. **OBS "Kvalitetskontroll gynekologiska canceroperationer sydöstra sjukvårdsregionen"** fylls i och skickas till Gyn-onkologen efter 30-dagarsuppföljningen är gjord.

**Lågriskpatienter enligt preoperativ bedömning**

Patienterna opereras med enkel extrafasciell hysterektomi med måttlig vaginalmanschett. Vid tumörspridning utanför corpus eftersträvas maximal tumörreduktion.

**Högriskpatienter enligt preoperativ bedömning****Kliniskt stadium I**

Patienterna opereras med enkel extrafasciell hysterektomi med måttlig vaginalmanschett samt pelvin lymfkörtelutrymning och omentresektion. Vid tumörspridning utanför uterus eftersträvas maximal tumörreduktion.

**Skivepitelcancer eller kliniskt stadium II**

Patienterna opereras med radikal (utvidgad) extrafasciell hysterektomi med vaginalmanschett samt pelvin lymfkörtelutrymning och omentresektion. Vid tumörspridning utanför uterus eftersträvas maximal tumörreduktion.

**10.3 Kirurgiskt stadium I-II - postoperativ riskgruppering****10.3.1 Kirurgiskt stadium I****10.3.1.1 Postoperativ riskgruppsindelning för lågriskpatienter enligt preoperativ bedömning****Lågrisk postoperativt**

- Patienter som ej uppfyller kriterierna nedan

**Högrisk postoperativt**

- St I-IIA med både MI>50% och FIGO gr 3
- St IIB oavsett andra faktorer
- Inslag av klarcells- eller serös cancer

**10.3.1.1 Postoperativ riskgruppsindelning för högriskpatienter enligt preoperativ bedömning****Lågrisk postoperativt**

Patienter med en av följande riskfaktorer

- FIGO gr 3
- MI >50%
- Non-diploid (bestämt på skrappreparatet)

**Högrisk postoperativt**

Patienter med två eller flera av följande riskfaktorer

- FIGO gr 3
- MI >50%
- Non-diploid (bestämt på skrappreparatet)

**10.3.2 Kirurgiskt stadium II****10.3.2.1 Postoperativ riskgruppsindelning av lågriskpatienter enligt preoperativ bedömning****Lågrisk postoperativt**

- Patienter som ej uppfyller kriterierna nedan

**Högrisk postoperativt**

- St IIA med både MI >50% och FIGO gr 3
- St IIB oavsett andra faktorer
- Inslag av klarcells- eller serös cancer

**10.3.2.1 Postoperativ riskgruppsindelning av högriskpatienter enligt preoperativ bedömning****Högrisk postoperativt**

Stadium IIA-B med två eller flera av följande

- FIGO gr 3
- MI >50%
- Non-diploid (bestämt på skrappreparatet)

**Lågrisk postoperativt**

- Patienter med en riskfaktor

**11 Postoperativ handläggning/behandling****11.1 Kirurgiskt stadium I****Lågrisk postoperativt**

Patienterna rekommenderas ingen adjuvant terapi och kontrolleras på hemorten enligt nedan.

**Högrisk postoperativt**

I första hand erbjuds patienterna i högriskgruppen randomisering i den s.k. Nordiska högriskstudien (NSGO-EC-9501). Behandlingsalternativen är adjuvant extern strålbehandling versus adjuvant extern strålbehandling samt sekventiellt givet kemoterapi (paklitaxel-epirubicin-karboplatin eller epirubicin-cisplatin). Se studieprotokoll.

Patienter som avböjer att delta i studien erbjuds i första hand samma behandling som i kontrollarmen (adjuvant extern strålbehandling).

**11.2 Kirurgiskt stadium II****Lågrisk postoperativt**

Patienterna rekommenderas ingen adjuvant terapi och kontrolleras på hemorten enligt nedan. Avisering efter varje kontrollbesök på särskild blankett.

**Lågrisk enligt preoperativ bedömning – postoperativ högrisk**

Dessa patienter har ej genomgått radikal hysterektomi eller lymfkörtelutrymning. De rekommenderas därför adjuvant extern strålbehandling i kombination med vaginal brachyterapi. Kan inkluderas i NSGO-EC-9501. Se studieprotokoll.

**Högrisk enligt preoperativ bedömning – postoperativ högrisk**

Dessa patienter har genomgått radikal hysterektomi och lymfkörtelutrymning. Högriskpatienter rekommenderas därför enbart adjuvant extern strålbehandling. Kan inkluderas i NSGO-EC-9501. Se studieprotokoll.

**12 Behandling operabla patienter med kliniskt eller kirurgiskt stadium III-IV**

Individuell behandling, oftast en kombination av kirurgi, radioterapi och/eller kemoterapi och/eller hormonell behandling. Patienter med stadium IIIA med enbart positiv ascites och radikaltopererade st IIIC pga positiva pelvinba körtlar kan inkluderas i NSGO-EC-9501. Se studieprotokoll.

**13 Uppföljning**

Som nämnts längst ner på sidan 11 kan man förvänta att knappt hälften av progressionerna är lokala vaginala för patienter med tidig endometrie cancer som inte fått adjuvant strålbehandling. Drygt 1/3 av patienterna får fjärrmetastasering som första tecken på progression. Fler patienter kommer under det fortsatta sjukdomsförloppet att få fjärrmetastaser. Det finns, som nämnts tidigare, goda möjligheter att behandla vaginala progressioner, förutsatt att de upptäcks tidigt och speciellt om patienten tidigare inte fått strålbehandling (21;22;27-29). Detta är främsta orsaken till att behålla regelbundna kontroller, speciellt om man ger färre patienter adjuvant strålbehandling.

Alla lågriskpatienter stadium I-II följs vid hemsjukhuset. Första och andra kontrollen med 3 månaders intervall, sedan var sjätte månad upptill 5 år. Kliniska kontroller utöver 5 år enligt lokala rutiner. När kliniska kontroller avslutats följs patienten via folkbokföring och dödsorsaksregistret.

Patienter som behandlats på Gyn-onkologen (högriskpatienter) följs med ett återbesök vid Gyn onkologen efter 3 månader och sedan vid hemkliniken efter ytterligare tre månader och därefter var sjätte månad som ovan om ej tillståndet kräver tätare kontroller.

Patienter med stadium III-IV följs individuellt beroende på sjukdomsutvecklingen.

Radiologiskt behandlade patienter kontrolleras efter avslutad behandling med abrasio två gånger med tre månaders intervall, om patientens allmäntillstånd inte utgör en relativ eller absolut kontraindikation mot detta. Fortsatta kliniska kontroller var sjätte månad..

## 14 Behandling vid sjukdomsprogress (recidiv)

Sekundärbehandling av endometriecancer är individuell och kan innehålla hormonell behandling, cytostatika, strålbehandling och kirurgi antingen som monoterapi eller i kombinationer. Dessa patienter remitteras alltid till gyn-onkologen för bedömning.

## 15 Endometriehyperplasi

På senare tid har ISGP (International Society of Gynecologic Pathologists) förenklat den tidigare ganska komplicerade indelningen av hyperplasierna. Detta grundar sig på iakttagelsen att i princip endast hyperplasierna med kärnatypi medför risk för utveckling av cancer. Enkel hyperplasi eller komplex hyperplasi utan kärnatypier hade 1,6% risk för progression till cancer medan enkel hyperplasi med atypier hade 8% risk för cancerutveckling och komplex hyperplasi med atypier 29% (32). Således är den viktiga kliniska frågan om kärnatypier föreligger eller inte. Om kärnatypier finns är det en indikation för hysterektomi.

Patienter utan kärnatypier svarar bra på gestagen, 84% responderade i en studie (n=65), medan 50% av 20 patienter med kärnatypi svarade. Fem (25%) av dessa 20 fick återigen hyperplasi och 25% utvecklade cancer (33). De flesta med hyperplasi utan kärnatypi reglerar således vid gestagenbehandling och löper ingen risk för cancerutveckling.

För patienter med kärnatypier där det föreligger relativa eller absoluta kontraindikationer mot hysterektomi kan man göra ett behandlingsförsök med gestagen enligt **flödesschema endometriehyperplasi** sid 26. Observera dock att den rekommenderade definitiva behandlingen är kirurgi.

## **16 Bilaga 1. Kirurgisk teknik**

### **16.1 Allmänt**

Patienter som bedöms som operabla (cirka 90% av fallen) skall rekommenderas primär kirurgi. Primär kirurgi ger den bästa möjligheten att bedöma tumörutbredningen samt ger ett operationspreparat som tillåter analys av prognostiska faktorer. För att göra en regelrätt stadiindelning enligt FIGO's regler, måste, om extrauterin tumörväxt ej påvisats, en pelvin och para-aortal lymfkörtelutrymning göras. Omfattningen av endometrie cancerkirurgin är emellertid mycket omdebatterad. Rutinmässig lymfkörtelutrymning är, trots FIGO's rekommendationer, kontroversiell och rekommenderas inte i detta vårdprogram för patienter tillhörande lågriskgruppen enligt preoperativ bedömning.

### **16.2. Explorativa delen av operationen**

Buken öppnas helst med ett nedre medellinjessnitt som vid behov kan förlängas kranialt om naveln. Fri vätska alternativt buksköljvätska tas för cytologi. Därefter kartläggs förhållandena i bukhålan med inspektion och palpation. Viktigt att inspektera och/eller palpera bägge diafragmakupolerna, oment, para-aortala rummet, hela tarmen och mesenteriet, paracoliciska spatierna, pelvina lymfkörtlar och lilla bäckenet. Om resektion inte är möjlig, skall suspekta förändringar biopsas och/eller finnålsponteras. Infrakolik omentresektion skall göras på alla patienter med prognostiskt ogynnsamma faktorer. Appendektomi är inte obligatorisk. All säker eller misstänkt extrauterin tumörväxt eller patologiskt förstörade lymfkörtlar skall om möjligt avlägsnas. Biopsier från resektionsränder och resektionsytor skall tas för att kontrollera radikaliteten. Metallclips sätts på det ställe där det fanns lymfkörtlar med makroskopiska tecken på metastasering eller om man lämnar en makroskopiskt icke radikal resektionskant.

### **16.3 Enkel extrafasciell hysterektomi (TAH) med bilateral salpingo-ooforektomi (BSO)**

Efter kartläggning sätts alltid peanger över uterushörnen för att hindra tumörspill från kaviteten via tuborna. Användning av olika typer av uterusklämmare är kontraindicerad. Ligamentum latum öppnas genom delning av ligamentum rotundum och klyvning i kranial riktning över ligamentum infundibulopelvicum ovarii, så att kärlstjälkarna kan delas med distans från adnexet. Blåspéritoneum kan primärt dissekeras långt kaudalt i medellinjen där det finns ett kärlfritt skikt. Peritoneum vid omslagsranden mellan cervix och rektum skall alltid delas och sakrouterinaligamentet delas med god marginal. Kardinalligamentet delas separat och skeletteringen går ner paravaginalt. Måttlig vaginalmanschett rekommenderas (ca 1,5 cm).

## **16.4 Lymfkörtelutrymning (lymfadenektomi LA) för högriskpatienter enligt preoperativ bedömning**

Efter delning av rotundaligamentet och delning av peritoneum kranialt samt identifikation av uretärer och kärl utföres exstirpation av lymfkörtlarna från iliaca communis och fram till inguinalligamenten, längs iliaca externa, iliaca interna, presakralt, retrocruralt och från obturatoriuslogerna. OBS sätt clips vid misstanke på positiva körtlar, vare sig dessa kan exstirperas eller inte.

## **16.5 Radikal hysterektomi**

Retroperitoneal dissektion med delning av a och v uterina lateralt om uretärerna nära iliaca interna. Uretärerna fridissekeras ned till urinblåsan. Ligamenta vesicouterina delas. Exstirpation av parametrierna samt kardinalligamenten som följer uterus. Sakrouterinaligamenten delas med god marginal efter delning av peritoneum i fossa Douglasi och friläggning av septum rektovaginale. Vaginalmanschetten bör vara ca 1,5 cm lång.

## **16.6 Kirurgiska procedurer vid kontraindikationer mot bukkirurgi**

Vaginal hysterektomi är ett alternativ för patienter som är kraftigt överviktiga eller har dåliga medicinska förutsättningar för att genomgå ett omfattande abdominellt kirurgiskt ingrepp. Nackdelarna med vaginal hysterektomi är att bilateral salpingo-ooforektomi ofta medför tekniska svårigheter och att intraabdominell palpation och lymfkörtelsampling ej kan utföras. Därför är vaginal hysterektomi främst fördelaktig för de patienter som har en endometriecancer med låg risk. Vaginal hysterektomi är dock att föredra framför strålbehandling för patienter med kontraindikationer mot abdominell kirurgi.

## **16.7 Experimentella metoder**

Laparoskopisk total hysterektomi och BSO och laparoskopisk LA för stadieindelning och behandling av patienter med endometriecancer är ett kirurgisk ingrepp som fortfarande inte har utvärderats i kontrollerade kliniska studier.

## **16.8 Provhantering – fixering**

Uterus skall fixeras optimalt. Enligt överenskommelse mellan patolog och kliniker kan olika metoder användas. Se patologibilaga.

## 17 Bilaga 2. Patologi

### 17.1 Provhantering och fixering

Skrapmaterial, även endometriebiopsier (mikroskrap) skall direkt efter provtagningen fixeras i 4% buffrat (pH 7,4) formalin utan mekanisk trauma för att få optimal fixering som säkrar god morfologi och möjliggör immunhistokemisk analys och även mer avancerade undersökningar som tex. in situ hybridisering, med god kvalitet. Formalinets volym skall vara minst 5ggr preparatvolymen.

För att kunna ge en tillfredställande diagnos måste man ha tillräcklig volym av bedömbart provmaterial.

Operationsmaterial – hysterektomi-preparat och/eller adnexae – kan skickas till patologilaboratoriet antingen i fixerat tillstånd eller färskt om möjlighet finns för omedelbar transport till och omhändertagande på patologilaboratoriet.

Vad gäller fixerat preparat, göres fixeringen enligt överenskommelse mellan patologilaboratoriet och gynekologisk/gyn-onkologisk klinik. Olika metoder kan användas:

- formalin sprutas in i den slutna uteruskaviteten med tillräcklig volym, så att kaviteten fylls.
- kirurgen öppnar kaviteten genom att klippa uterus från ventrala (fram) sidan.

Som tumregel skall provvolym förhålla sig till formalinvolym som 1:5.

Ofixerat provmaterial omhändertas enligt det aktuella patologilaboratoriets gällande utskärningsanvisningar.

### 17.2 Utskärning

#### Skrap/endometriebiopsi

- Skrapmaterial och endometriebiopsi bäddas helt.

#### Uterus och adnexa.

- Snitt från nedre resektionsrand och portio (sagittalsnitt om ej tumörutbredning motiverar annat).
- Snitt från cervix-isthmus ( tvärsnitt ger bäst resultat).
- Snitt från corpus med tumör och parametrier – tvärsnitt, eller sagittalsnitt.
- Storsnitt är ofta till hjälp i tumörer med omfattande utbredning.

### 17.3 Frågeställningar

#### Tumör i cervixskrap – finns det klar relation till cervixvävnad?

#### Tumörväxt i uterus kaviteten

Ungefär hur stor del av kaviteten är involverad.  
Största mått på tumören i mm.

**Tumörinfiltration i myometriet**

Ingen infiltration.

Tumörens infiltrationsdjup  $< 50\%$  av myometriets tjocklek.

Tumörens infiltrationsdjup  $\geq 50\%$  av myometriets tjocklek.

Kärlinfiltration (blod- eller lymfkärl).

**Tumörväxt i cervix**

Enbart cervikalt glandulärt engagemang.

Cevikal stromainvasion.

Resektionskanten distalt fri/ej fri från tumör; eventuell nedväxt i vagina.

**Parametrier och adnexa bilateralt - ev. tumörspridning****Eventuellt peritoneala/subperitoneala metastaser****Lymfkörtlar**

Antal avlägsnade lymfkörtlar per sida och eventuellt para-aortalt.

Förekomst av lymfkörtel metastaser, antal per sida och eventuellt para-aortalt.

Periglandulär växt.

**Problem vid bedömning av infiltrationsdjup kan uppstå i följande, tämligen ofta förekommande situationer**

Tumören – canceren är nekrotisk mot kaviteten. Storsnitt kan tas till hjälp.

Myometriet är komprimerat p.g.a. att kaviteten är kraftigt dilaterad. I sådana fall får man hjälp av att artär/ven komplexet, som ligger i myometriets yttre del. Innanför detta skikt slutar halva tjockleken.

Adenomyos med cellatypier alt. tumörinfiltration.

**17.4 DNA-analys**

DNA analys och bestämning av S-fas görs från deparaffiniserat skrapmaterial efter avslutad morfologisk undersökning. Man väljer snitt med lägsta differentieringsgraden för DNA-mätning. Om skrapmaterial saknas, är otillräckligt eller om DNA-analysen är av dålig kvalitet, görs DNA-analys på operationsmaterial.

**Tabell 3.** Histologisk klassifikation av neoplasier i corpus uteri enligt WHO/ISGP 1994 med motsvarande, SNOMED/ICD-10-koder

<b>Benigna förändringar</b>	
Endometriepolyp	76800
Endometriehyperplasia	
Hyperplasi utan cellatypi	72060
Atypisk hyperplasi (enkel eller komplex)	72005
<b>Maligna epiteliala tumörer</b>	
Endometrioidt adenocarcinom	83803 <sup>a</sup>
A. Villoglandulärt	
B. Sekretoriskt	
C. Cilierat	
D. Endometrioidt adenocarcinom med skivepiteldifferentiering	
Adenoskvamös cancer	85603
Seröst adenocarcinom (UPSC)	84613
Klarcelligt adenocarcinom	83103
Mucinöst adenocarcinoma	84803
Skivetitelcarcinom	80703
Blandcarcinom	83233
Odifferentierat (anaplastiskt) carcinom	80203
<b>Icke-epiteliala tumörer - benigna och maligna</b>	
<b>Glattmuskeltumörer</b>	
Leiomyom	88900
Glattmuskeltumör av osäker malignitetsgrad	88901
Leiomyosarkom	88903
<b>Övriga glattmuskeltumörer</b>	
Metastaserande leiomyom	88940
Intravenös leiomyomatos	88901
Diffus peritoneal leiomyomatos	
<b>Endometriella stromacellstumörer</b>	
Stroma nodulus	(ICD-10 89300)
Stromacellssarkom	89303
Blandade endometriestroma och glattmuskeltumörer	
Adenomatoid tumör	90540
Övriga mjukdelstumörer, benigna	88000
Övriga mjukdelstumörer, maligna	88003
<b>Blandade epiteliala - icke-epiteliala tumörer</b>	
<b>Benigna</b>	
Adenofibrom	90130
Adenomyom	89320
Atypiskt polypoidt adenomyom	89320
<b>Maligna</b>	
Adenosarcom (homolog eller heterolog tumör)	(ICD-10 89333)
Carcinosarcom (Müllersk blandtumör, MMT)	89803
<b>Övriga tumörer</b>	
Könssträngsliknande tumörer	85901
Lymfom	95903
<b>Metastatiska tumörer</b>	-----/6 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> I gyn onkologens patientregister används 81403

<sup>b</sup> Koden beror på primärtumören.

**Tabell 4.** Malignitetsgradering enligt FIGO**FIGO**

*Grad 1.* 5% eller mindre av icke-skvamös tumörandel med solitt växtsätt.

*Grad 2.* 6-50% av icke-skvamös tumörandel med solitt växtsätt.

*Grad 3.* > 50% av icke-skvamös tumörandel solitt växtsätt.

Om nukleär atypi föreligger, som inte bedöms vara förenligt med den arkitektoniska differentieringsgraden, ökas FIGO-graden ett steg (om grad 1 eller 2)

I serösa och klarcelliga adenocarcinom bestäms graden främst med ledning av kärnatypin.

Adenocarcinom med skivepiteldifferentiering graderas efter kärnatypin i de glandulära delarna.

## 17.5 Metastaseringsrisk

### Låg risk för metastasering om alla nedanstående villkor är uppfyllda

- Myometrieinvasion <50%
- Diploid tumör
- Histopatologisk typ och malignitetsgrad FIGO 1-2 i endometrioida carcinom
- Frånvaro av kärlinvasion

### Följande variabler är riskfaktorer för metastasering

- Myometrieinvasion  $\geq$ 50%
- Aneuploid tumör
- UPSC
- Klarcellscancer
- Histopatologisk malignitetsgrad FIGO 3 i endometrioida carcinom

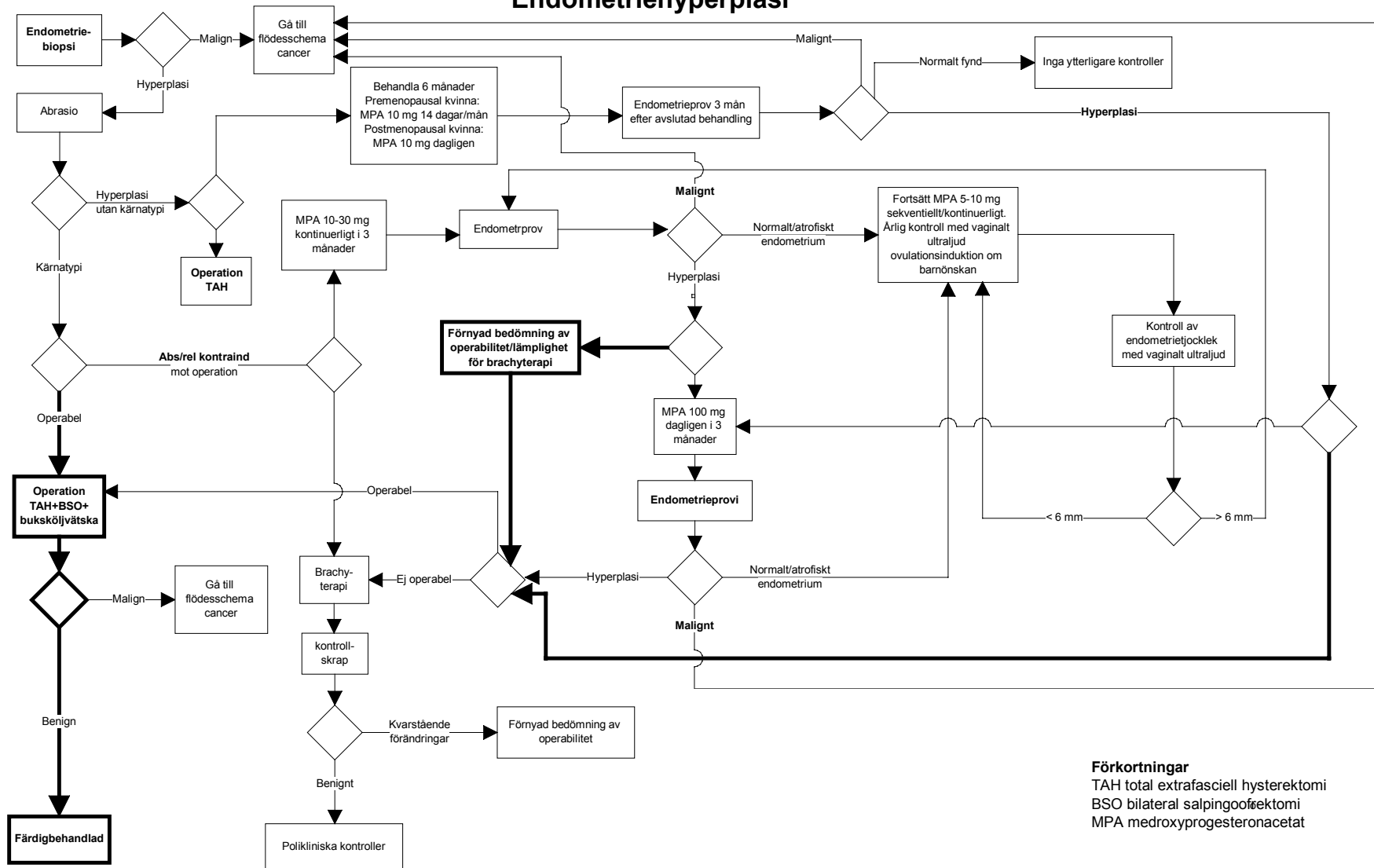
## 17.6 Referenser - patologibilagan

- (1). Silverberg SG, Kurman RJ. Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 3 AFIP, Washington DC 1992.
- (2). Kurman, RJ, Ed. Blaustein's Pathology of the female genital tract. Fourth Edition, Springer-Verlag, New York 1994.
- (3). Mazur MT, Kurman RJ. Diagnosis of endometrial biopsies and curettings a practical approach. Springer-Verlag, New York 1995.
- (4). Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ. Principles and practice of surgical pathology and cytopathology. Third Edition. Churchill Livingstone Inc. Singapore 1997.
- (5). Rosai J. Ackerman's surgical pathology. Eighth Edition, Mosby-Year Inc. St. Louis 1996.

- (6) Silverberg SG. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the endometrium: a basis for checklists. Cancer Committee, Colege of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 1999; 123: 28-32.



## Endometriehyperplasi



Version 3 - 020130

## 18 Referenser

- (1) The National Board of Health and Welfare - Centre for Epidemiology. Statistics Health and Diseases 2001:4. Cancer Incidence in Sweden 1999  
(<http://www.sos.se/FULLTEXT/42/2001-42-4/2001-42-4.pdf?valURL=http://www.sos.se/FULLTEXT/42/2001-42-4/2001-42-4.pdf>).  
Stockholm: Socialstyrelsen, 2001.
- (2) The National Board of Health and Welfare - Centre for Epidemiology. Statistics Health and Diseases 2001:7. Causes of Death 1999  
(<http://www.sos.se/FULLTEXT/42/2001-42-7/2001-42-7.pdf?valURL=http://www.sos.se/FULLTEXT/42/2001-42-7/2001-42-7.pdf>).  
Stockholm: Socialstyrelsen, 2001.
- (3) Engeland A, et al. Prediction of cancer incidence in the Nordic countries up to the years 2000 and 2010. *APMIS* 1993; 101, Suppl 38:1-124.
- (4) Inoue M. Current molecular aspects of the carcinogenesis of the uterine endometrium. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11(5):339-348.
- (5) Koul A. Thesis: Molecular Genetic Alterations in Endometrial and Ovarian Cancers. Department of Oncology, Lund University, 2001.
- (6) Weiderpass E. Thesis: Some hormonal factors in the etiology of endometrial cancer. Dept Med Epidemiol, Karoliska Inst, 1999.
- (7) Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jacquotte A, Toniolo P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 943:296-315.
- (8) Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Heintz APM et al. Carcinoma of the corpus uteri. *J Epidem Biostat* 24Th Vol of the Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer 2001; 6(1):45-86.
- (9) FIGO annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. 24th volume. Statements of results obtained in patients treated in 1993-95, inclusive overall survival up to 2000. Pecorelli S, Benedet JL, Beller U, Creasman WT, Heintz APM, Pettersson F, editors. [6], 1-184. 2001. *J Epidemiol and Biostat*.

Ref Type: Serial (Book,Monograph)

- (10) Jones HW. Treatment of adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol Surv* 1975; 30:147-169.
- (11) Sorbe B. High dose-rate intracavitary irradiation in the treatment of endometrial carcinoma stage I. University of Uppsala, 1989.
- (12) Malkasian Jr GD, Annegers JF, Fountain KS. Carcinoma of the endometrium: stage I. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136:872-883.
- (13) Hording U, Hansen U. Stage I endometrial carcinoma: a review of 140 patients primarily treated by surgery only. *Gynecol Oncol* 1985; 22:51-58.
- (14) Keller D, Kempson RL, Levine G, McLennan C. Management of the patient with early endometrial carcinoma. *Cancer* 1974; 33:1108-1116.
- (15) Rose PG, Baker S, Kern M, Fitzgerald TJ, Tak WK, Reale FR et al. Primary Radiation Therapy for Endometrial Carcinoma - A Case Controlled Study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1993; 27:585-590.
- (16) Abeler VM, Kjorstad KE, Berle E. Carcinoma of the endometrium in Norway - a histopathological and prognostic survey of a total population. *Int J Gynecol Cancer* 1992; 2:9-22.
- (17) Lindahl B. Thesis: On flow cytometric DNA patterns and steroid receptor concentrations in endometrial carcinoma and their clinical significance. Lund University, 1987.
- (18) Moberger B. Thesis: DNA content and prognosis in endometrial carcinoma. Karolinska Institute, Stockholm, 1989.
- (19) Rosenberg P. Thesis: On the prognosis and treatment of early stage endometrial carcinoma. Studies with special reference to uterine serous papillary carcinoma. Linköping Univ Med Diss No 369, 1992.
- (20) Wagenius G. Thesis: Flow cytometric DNA content and S-phase fraction in endometrial adenocarcinoma. A descriptive and prognostic study. Uppsala University, 1992.
- (21) Aalders JG, Abeler VM, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1980; 56:419-426.
- (22) Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PCM, Lybeert MLM, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone

for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355:1404-1411.

- (23) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC et al. The morbidity of treatment for patients with Stage I endometrial cancer: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(5):1246-1255.
- (24) Roberts JA, Brunetto VL, Keys HM, Zaino R, Spirtos NM, Bloss JD et al. A Phase III randomized study of surgery vs surgery plus adjunctive radiation therapy in intermediate-risk endometrial carcinoma (GOG no. 99). *Gynecol Oncol* 1998; 68:135 (Abstract 258).
- (25) Lanciano RM, Greven KM. Adjuvant treatment for endometrial cancer: Who needs it? *Gynecol Oncol* 1995; 57:135-137.
- (26) Ackerman I, Malone S, Thomas G, Franssen E, Balogh J, Dembo A. Endometrial carcinoma - Relative effectiveness of adjuvant irradiation vs therapy reserved for relapse. *Gynecol Oncol* 1996; 60(2):177-183.
- (27) Poulsen HK, Jacobsen M, Bertelsen K, Andersen JE, Ahrons S, Bock J 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(1):38-43.
- (28) Hogberg T, Fredstorp-Lidebring M, Alm P, Baldetorp B, Larsson G, Ottosen C et al. A prospective population-based management program including primary surgery and postoperative risk assessment by means of DNA ploidy and histopathology. Adjuvant radiotherapy is not necessary for the majority of patients with FIGO stage I-II endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14(3):In press.
- (29) Hogberg T, Alm P, Baldetorp B, Fredstorp-Lidebring M, Larsson G, Lindahl B et al. Results from a treatment program for low-risk stage I-II endometrial cancer defined with DNA-ploidy and histopathology. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 18:365a (Abstract 1411).
- (30) Maggi R, Cagnazzo G, Atlante G, Marinaccio M. Risk groups and adjuvant therapy in surgically staged endometrial cancer patients. A randomized multicentre study comparing chemotherapy with radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 9 (Suppl. 1):85 Abstract B73.
- (31) Martin-Hirsch PL, Lilford RJ, Jarvis GJ. Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: review and meta-analyses of published randomised controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65(2):201-207.

- (32) Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56(2):403-412.
  
- (33) Ferenczy A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160(1):126-131.