Region Stockholm

10

Yttrande över remiss – Reviderat vårdprogram för livmoderkroppscancer från RCC i samverkan

VKN 2020-0196

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Kunskapsstyrning och -stöd
Ameli Norling

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2021-01-07

VKN 2020-0196

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Reviderat vårdprogram för livmoderkroppscancer från RCC i samverkan

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum (RCC) i samverkan har publicerat en remissversion av reviderat nationellt vårdprogram för livmoderkroppscancer. Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet eller vårdförloppet, dels att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem. Detta ärende utgör regionens remissvar till RCC i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Förslag på nationellt vårdprogram för livmoderkroppscancer

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till RCC i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund
RCC i samverkan tar fram nationella vårdprogram inom cancervården med representation från professionen från varje region. Vårdprogrammen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. De nationella vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ger rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering och uppföljning av patienter.

Vårdprogrammens rekommendationer baseras inte på regionernas tillgängliga resurser och tar inte hänsyn till horisontell prioritering mellan cancerpatienter, eller mellan cancerpatienter och andra patienter utifrån den etiska plattformen. Utökade resursbehov åligger varje region att prioritera och resurssätta. Vårdprogrammen revideras årligen med fyra fasta remisstider årligen med totalt 2 månaders remisstid.
Livmoderkroppscancer, även kallat corpuscancer, drabbar omkring 1300 nya kvinnor varje år varav knappt 300 fall per i Sthlm varav omkring 270 patienter opereras. En centralisering av omhändertagandet av patienterna är genomförd i regionen där Karolinska Universitetssjukhuset ensamt utför kirurgi vilket annars föreslås i det reviderade vårdprogrammet.

Överväganden
Det reviderade vårdprogrammet har i huvudsak en god presentation av evidensgradering. Det uppskattas att man kunnat precisera vilka åtgärder som kommer driva kostnader och vilka som kommer vara kostnadsbesparande. Dock saknas volymer, kostnader och vårdtider i siffror. Det skulle vara bra med en generisk beskrivning av dessa, alternativt ett räkneexempel för en region.
Det reviderade vårdprogrammet föreslår användningen av sentinel node teknik på patienter med lågrisk corpuscancer, samt att tekniken ska ersätta full körtelutrymning på patienter med högrisk copuscancer. Det är sannolikt att det totala antalet lymfkörtelpreparat som genomgår patologbedömning minskar samt att behovet av kvalificerat ultraljud eller MR bortfaller. Det är dock inte möjligt att utifrån konsekvensbeskrivningen förstå huruvida sentinel node diagnostik är kostnadsbesparande eller ej.
Det föreslås en analys av mismatch repair (MMR) proteiner för kvinnor under 50 år samt besök vid onkogenetisk mottagning, vilket omfattar omkring 15 kvinnor/år i Stockholm vilket utgör en ökning, ändock liten.

Ekonomiska konsekvenser
De ekonomiska effekterna av att införa det reviderade nationella vårdprogrammet för corpuscancer kan inte tydligt bedömas.

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på patientsäkerheten.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter få för miljön.

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för administration hos vårdgivarna.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan

Godkänd av Magnus Thyberg, 2021-01-07

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för Livmoderkroppscancer

Den nationella vårdprogramgruppen för Livmoderkroppscancer har reviderat det nationella vårdprogrammet. Vi emotser nu tacksamt synpunkter på innehållet.

Ange vem som står bakom svaret, t.ex.

- regionens formella remissvar
- en klinik
- en förening
- en enskild, sakkunnig person.

Remissvar skickas **senast 2021-02-15** (förlängd svarstid efter beslut 24 november)

Skicka svaret till nvp@rccvast.se

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel, **kapitel 2.2**

På vårdprogramgruppens vägnar,

Caroline Lundgren
Ordförande, vårdprogramgruppen för Livmoderkroppscancer

Regionalt cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – nationellt vårdprogram livmoderkroppscancer

Datum: 2020-11-11

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens Enligt cancerregistret rör det sig om cirka 1300 nya fall per år.
Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning Den stora majoriteten opereras primärt, 91%, de övriga är antingen för medicinskt sköra eller har för avancerad sjukdom. Av dem som opereras får ca 26% kompletterande cytostatika och/eller strålbehandling (data ur INCA registret 2014-18). Alla ska följas upp efter avslutad behandling.
Huvudsakliga förändringar Den stora förändringen i denna uppdatering är att sentinel node diagnostik införs i stället för lymfkörtelutrymning. Sentinel node diagnostik rekommenderas för alla patienter utan tecken på spridd sjukdom som bedöms vara aktuella för onkologisk behandling baserat på körtelstatus. Det innebär att kirurgin centraliseras till universitetsklinikerna. Med detta minimeras behovet av specialiserat ultraljud eller MR före operationen. Operationstiden blir kortare. Datortomografi görs på alla förutom endometrioida tumörer grad 1 där lungröntgen kan vara tillräckligt. I delar av Sverige kommer under en övergångsperiod inte vara möjligt med sentinel node diagnostik och då gäller reglerna i det gamla vårdprogrammet.
Förändringar av verksamhet och organisation Framför allt centralisering av kirurgin till universitetssjukhusen. Möjligen lättare att klara ledtiderna i SVF med mindre behov av preoperativ utredning.
Centralisering och decentralisering Ja se ovan.
Ökade kostnader Troligen något ökade kostnader med centralisering Regionala utbildningsinsatser för införandet av sentinel node diagnostik
Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder Kortare operationstid, färre preoperativa undersökningar (specialiserat ultraljud eller MR) och kortare vårdtid.
Etiska aspekter Fler patienter behöver resa längre för att få kirurgi utförd. Skonsammare kirurgi med sentinel node diagnostik jämfört med lymfkörtelutrymning.

Regionalt cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Landsting | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Livmoder-kroppscancer
(endometrie-/corpuscancer)

Nationellt vårdprogram

20XX-XX-XX Version: Remissversion november 2020

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1 ..... **5**
Sammanfattning **5**

1.1 Stadieindelning enligt FIGO 2009 6

Kapitel 2 ..... **7**
Inledning **7**

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 7
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version 7
2.3 Standardiserat vårdförlopp 8
2.4 Lagstöd 8
2.5 Evidensgradering 9

Kapitel 3 ..... **10**
Mål med vårdprogrammet **10**

Kapitel 4 ..... **11**
Bakgrund och orsaker **11**

4.1 Epidemiologi 11
4.2 Orsaker (etiologi) och riskfaktorer 13
4.2.1 Etiologi 14
4.2.2 Riskfaktorer 14

Kapitel 5 ..... **16**
Primär prevention **16**

5.1 Levnadsvanor 16

Kapitel 6 ..... **17**
Screening **17**

Kapitel 7 ..... **18**
Ärftlighet **18**

7.1 Lynchs syndrom (tidigare kallat hereditär non-polypös koloncancer, HNPCC) 18

Kapitel 8 ..... **20**
Symtom och tidig utredning **20**

8.1 Symtom och kliniska fynd 20
8.1.1 Symtom 20
8.1.2 Kliniska fynd 21
8.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp 21
8.3 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke 21
8.4 Endometriehyperplasi 22
8.4.1 Malign potential 22
8.4.2 Symtom och diagnostik 22
8.4.3 Behandling 22
8.5 Seröst endometrialt intraepitelialt karcinom (SEIC) 23

Kapitel 9 ..... **24**
Diagnostik **24**

9.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp 24
9.2 Provtagning för att verifiera livmoderkroppscancer 24
9.2.1 Endometriebiopsi 24
9.2.2 Abrasio/skrapning 24
9.2.3 Hysteroskopi med riktad biopsi 25
9.3 Bilddiagnostik 25
9.3.1 Bilddiagnostiska metoder 25
9.3.2 Primärutredning 27
9.4 Patologisk diagnostik 28
9.5 Diagnosbesked 28

Kapitel 10 30
Kategorisering av tumören 30

10.1 Patologins roll i den diagnostiska processen 30
10.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet 31
10.2.1 Provhantering 31
10.3 Anamnestisk remissinformation 31
10.3.1 Remissinnehåll 31
10.4 Klassificering av tumören 31
10.4.1 Klassifikationsregler 32
10.4.2 Histologiska undergrupper 33
10.4.3 Immunhistokemi 35
10.4.4 Molekylära undersökningar 36
10.4.5 Eftergranskning av PAD 37

Kapitel 11 38
Multidisciplinär konferens 38

Kapitel 12 40
Primär behandling 40

12.1 Val av behandling 40
12.2 Riskbedömning 41
12.2.1 Preoperativ riskgruppering 41
12.2.2 Postoperativ riskbedömning och prognostiska faktorer 41
12.3 Kirurgi 41
12.3.1 Bevarande av ovarier 42
12.3.2 Portvaktskörteldiagnostik 42
12.3.3 Kirurgisk teknik för att detektera portvaktskörtlar 44
12.3.4 Fertilitetsbevarande handläggning 48
12.4 Onkologisk behandling 49
12.4.1 Primär läkemedelsbehandling 49
12.4.2 Målriktad behandling 51
12.4.3 Strålbehandling 52

Kapitel 13 56
Behandling av återfall 56

13.1 Bilddiagnostik 57
13.2 Kirurgi 57
13.3 Läkemedelsbehandling 57
13.3.1 Cytostatikabehandling 57
13.3.2 Målriktad behandling 58
13.4 Strålbehandling 60
13.4.1 Vagina och bäcken 60
13.4.2 Övriga lokalisationer 61

Kapitel 14 62
Palliativ vård och insatser 62

Kapitel 15 63

Omvårdnad och rehabilitering **63**
15.1 Kontaktsjuksköterska 63
15.2 Min vårdplan 63
15.3 Aktiva överlämningar 63
15.4 Löpande cancerrehabilitering 64
15.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående 64
15.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering 64
15.5 Omvårdnad vid kirurgisk behandling 64
15.5.1 Preoperativ omvårdnad 64
15.5.2 Postoperativ omvårdnad 65
15.5.3 Utskrivningssamtal 65
15.5.4 Uppföljningssamtal 66
15.6 Omvårdnad vid smärta 66
15.7 Omvårdnad vid onkologisk behandling 66
15.7.1 Omvårdnad i samband med cytostatikabehandling 66
15.7.2 Omvårdnad i samband med strålbehandling 70

Kapitel 16 ..... **74**
Egenvård **74**
16.1 Nationella riktlinjer 74
16.2 Rökning 74
16.3 Komplementär och alternativ medicin 74
16.4 Alkohol 74
16.5 Fysisk aktivitet 74
16.6 Matvanor 75

Kapitel 17 ..... **76**
Uppföljning **76**
17.1 Mål med uppföljningen 76
17.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering 76
17.3 Självrapportering av symtom 76
17.4 Kontroll av återfall 76
17.5 Förslag på kontrollintervaller 77
17.6 Ansvar 77

Kapitel 18 ..... **78**
Underlag för nivåstrukturering **78**

Kapitel 19 ..... **81**
Kvalitetsregister **81**
19.1 Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer 81
19.2 Cancerregistret 81

Kapitel 20 ..... **83**
Kvalitetsindikatorer och målnivåer **83**

Kapitel 21 ..... **84**
Referenser **84**

Kapitel 22 ..... **98**
Vårdprogramgruppen **98**
22.1 Vårdprogramgruppens sammansättning 98
22.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 98
22.3 Adjungerade författare 99
22.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen 99
22.5 Stödteam, verksamma vid RCC Väst 99

22.6 Jäv och andra bindningar 100
22.7 Vårdprogrammets förankring 100

KAPITEL 1

Sammanfattning

Livmoderkroppscancer, som också kallas endometriecancer eller corpuscancer, är den vanligaste gynekologiska tumörformen i Sverige. Den utgår från livmoderkroppens slemhinna. Det är en cancerform med förhållandevis god prognos då den vanligtvis upptäcks innan den är spridd, eftersom den ofta ger tidiga symtom i form av olaga blödningar. Livmoderkroppscancer drabbar till stor del äldre kvinnor med många samtidiga sjukdomar, varför all behandling måste utgå ifrån vad patienten bedöms klara. Fetma är en stark riskfaktor och kan orsaka livmoderkroppscancer även hos yngre kvinnor.

Alarmsymtom: Olaga vaginala blödningar. De allra flesta som drabbas av sjukdomen är menopausala, endast 5 % är under 50 år (data ur INCA-registret). Andra symtom kan vara avvikande flytningar, smärta och diffusa obehag i buken.

Utredning: Vid postmenopausblödning eller andra symtom som inger misstanke om livmoderkroppscancer bör transvaginalt ultraljud utföras. Vid omätbar eller förtjockad (≥ 5 mm) slemhinna bör provtagning från endometriet utföras, antingen med endometriebiopsi, fraktionerad abrasio eller provtagning via hysteroskopi. Vid godartat resultat och kvarstående blödningar bör undersökning med hysteroskopi och riktad provtagning utföras. Majoriteten av postmenopausblödningar har en godartad orsak.

Vid bekräftad cancer utförs:

- DT torax-buk för att bedöma eventuell spridning alternativt lungröntgen vid endometrioid vid högt differentierad tumör (grad 1)
- Transvaginalt ultraljud för att bedöma lokal tumörutbredning
- Vid behov MRT för att ytterligare kartlägga lokal tumörutbredning

Klassifikation: Livmoderkroppscancer klassificeras histologiskt i två huvudgrupper:

- Typ I: endometrioid och mucinös cancer, med generellt bättre prognos
- Typ II: icke-endometrioid (serös, klarcellig, karcinosarkom, dedifferentierad, odifferentierad cancer) med större risk för spridning och återfall.

Multidisciplinär konferens (MDK): Patienter med misstänkt spridd sjukdom eller recidiverande sjukdom där kirurgi kan bli aktuell bör diskuteras på MDK.

Stadieindelning görs efter kirurgi enligt FIGO-systemet (2009). För patienter som inte opererats finns en äldre klinisk stadieindelning.

Omvårdnad: Alla patienter med livmoderkroppscancer bör erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska. En individuell skriftlig vårdplan bör utarbetas, där även rehabiliteringsåtgärder bör ingå efter behov.

Primärbehandling vid livmoderkroppscancer är nästan uteslutande kirurgi. Den bör utföras av en van gynekologisk tumörkirurg. Ingreppet bör i första hand utföras minimalinvasivt och innefatta minst hysterektomi och bilateral salpingooforektomi. Lymfkörtelstatus i bäckenet bör

utvärderas med portvaktskörtelteknik hos kvinnor utan preoperativa tecken på spridning eller kontraindikationer mot onkologisk efterbehandling. Vid spridd sjukdom är målet att uppnå makroskopisk radikalitet.

De flesta patienter med livmoderkroppscancer är färdigbehandlade efter kirurgin, men patienter med spridd sjukdom eller högriskhistologi erbjuds postoperativ behandling som vanligtvis består av cytostatika i form av karboplatin och paklitaxel 4–6 cykler, och vid lymfkörtelspridning tillägg av strålbehandling mot bäckenet och eventuellt paraaortalt.

Behandling vid återfall: De patienter som får återfall bör diskuteras individuellt vid en multidisciplinär konferens för att bedöma om kurativt syftande behandling kan erbjudas i form av strålbehandling eller kirurgi. I annat fall rekommenderas läkemedelsbehandling.

Kvalitetsregistrering: Livmoderkroppscancer och sarkom utgångna från livmodern registreras i Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer.

1.1 Stadieindelning enligt FIGO 2009

Stadium I*	Tumör begränsad till corpus uteri
IA*	Ingen invasion eller invasion < halva myometriets tjocklek
IB*	Invasion ≥ halva myometriets tjocklek
Stadium II*	Invasion i cervix stroma men ej utanför uterus
Stadium III*	Lokal och/eller regional spridning
IIIA*	Invasion av uterus serosa och/eller adnexa
IIIB*	Vaginal växt och/eller parametrieväxt
IIIC	Metastaser till bäckenkörtlar och/eller paraaortala lymfkörtlar
IIIC1	Positiva bäckenkörtlar
IIIC2	Positiva paraaortala körtlar oavsett positiva eller negativa bäckenkörtlar
Stadium IV	Spridning till blåsa och/eller rektum och/eller fjärrmetastaser
IVA	Spridning till blåsa och/eller rektum
IVB	Fjärrmetastaser, inkluderande intraabdominala metastaser och/eller ljumskmetastaser

*Stadium I–IIIB kan ha tillägget N0(i+) vilket innebär isolerade tumörceller (ITC) i en eller flera körtlar.

KAPITEL 2
Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller för cancer utgången från slemhinnan i livmoderkroppen (endometriet), vanligtvis kallad endometriecancer eller corpuscancer, ICD C54.9. Tumören kan invadera livmoderkroppens muskelvägg (myometriet) och även sprida sig via lymfkärlssystemet och blodbanan. Mer sällan växer tumören över på intilliggande organ.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan ÅÅÅÅ-MM-DD. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Väst.

Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
2012	Första versionen
2017-01-16	Version 1.1 – förändringar jämfört med tidigare version, se avsnitt 2.2
2018-06-27	Version 1.2 – förändringar jämfört med tidigare version, se avsnitt 2.2
2020-11-16	Version 2.0 - utskick på remissrunda

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Version 2.0 2020

- Kapitel 1 Sammanfattning är mer kortfattat.
- Primär behandling: Detektion av portvaktskörtlar ersätter full körtelutrymning på patienter med preoperativ högrisktumör och läggs till för patienter med preoperativ lågrisktumör för alla patienter utan preoperativa tecken på spridning eller kontraindikationer mot onkologisk efterbehandling. I ett övergångsskede kan patienter som uppfyller definierade lågriskkriterier opereras med endast hysterektomi samt bilateral salpingooforektomi.
- Inför portvaktskörteldiagnostik ändrar djupväxt i myometriet inte handläggningen, och behov av kvalificerat ultraljud eller MR av detta skäl bortfaller.
- Preoperativ DT torax-buk rekommenderas, alternativt lungröntgen vid endometrioid vid högt differentierad tumör (grad 1)

- Med den patologiska ultrastaging av portvaktskörtlar som utförs diagnostiseras fler lymfkörtelmetastaser, makrometastaser, mikrometastaser och isolerade tumörceller (ITC).
- Stadieindelningen av tumörer med ITC sker enligt övriga riskfaktorer med tillägg av N0(i+) för stadier upp till och med IIIB.
- I de delar av Sverige där portvaktskörteldiagnostik inte kan utföras sker handläggningen enligt den föregående versionen av vårdprogrammet.
- Analys av MMR-proteiner för kvinnor < 50 år och i återfallssituationen införs.

Version 1.2, 2018-06-27

- **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**: Förtydligande av att det endast är vid icke-endometrioid histologi som omentresektion rekommenderas.
- **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**: Förtydligande av att rekommendationen vid stadium I endometrioid cancer med ingen eller högst en prognostiskt ogynnsam faktor endast berör icke-kirurgisk postoperativ behandling.
- **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**: Kvalitetsindikator 5 uppdaterad för att hänvisa till standardiserat vårdförlopp.

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För livmoderkroppscancer finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, gällande från och med år 2017.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också läsas i sin helhet i Kunskapsbanken.

2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap. 1–2 § patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda en fast vårdkontakt samt information om möjlighet till en ny medicinsk bedömning, även inom en annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar

vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos Försäkringskassan.

Enligt **vårdgarantin** (2010:349) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider. De standardiserade vårdförlopp som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

2.5 Evidensgradering

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet.

I de fall en sådan värdering saknas, har ingen evidensgradering kunnat göras, eller så bygger värderingen på ”klinisk praxis” eller ”beprövad erfarenhet”. Ambitionen har varit att alla rekommendationer i vårdprogrammet ska vara evidensbaserade, men för att få fram ett praktiskt användbart verktyg har gruppen i vissa fall ändå utfärdat rekommendationer trots avsaknad av vetenskaplig evidens. Vårdprogrammet baseras således inte på en fullständig vetenskaplig evidensanalys.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

Starkt vetenskapligt underlag (++++)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (++)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)
När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet här:
http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUsHandbok_Kapitel10.pdf

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

De övergripande målen för vårdprogrammet är att utveckla och bedriva en god vård av kvinnor med livmoderkroppscancer genom att

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

Det nationella vårdprogrammet ska ge vägledning för handläggning och behandling av livmoderkroppscancer baserat på bästa möjliga evidens.

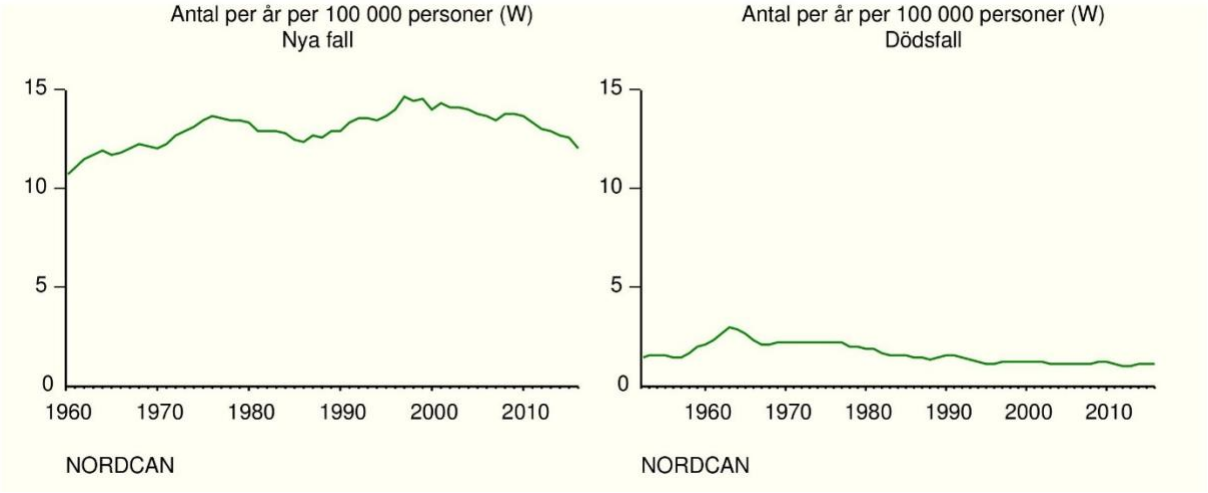
Vissa regionala skillnader kan uppstå mot bakgrund av geografiska eller andra förutsättningar. Dessa eventuella skillnader bör vara så få och så små som möjligt. Det är viktigt att handläggning, behandling och uppföljning sker på ett konsekvent och, med hjälp av registrering i det nationella kvalitetsregistret,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

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

4.1 Epidemiologi

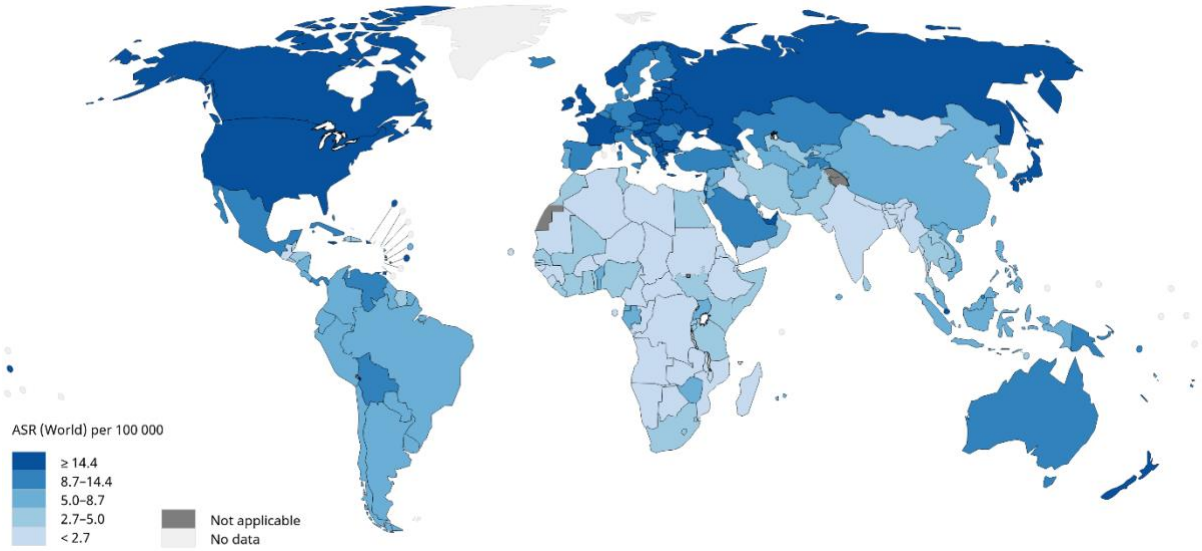
Livmoderkroppscancer är den vanligaste gynekologiska cancersjukdomen i Sverige och den sjätte vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor. Årligen drabbas knappt 1 400 kvinnor av livmoderkroppscancer i Sverige [1] men dödligheten är förhållandevis låg (se figur 1). Att överlevnaden är god beror i första hand på att man hittar sjukdomen i tidigt skede, eftersom patienten tidigt får symtom i form av blödningar och då söker vård.



Figur 1. Antal nya fall per år i Sverige med cancer corporis uteri samt dödsfall per 100 000 personer (kvinnor och män). Källa: Nordcan 2019

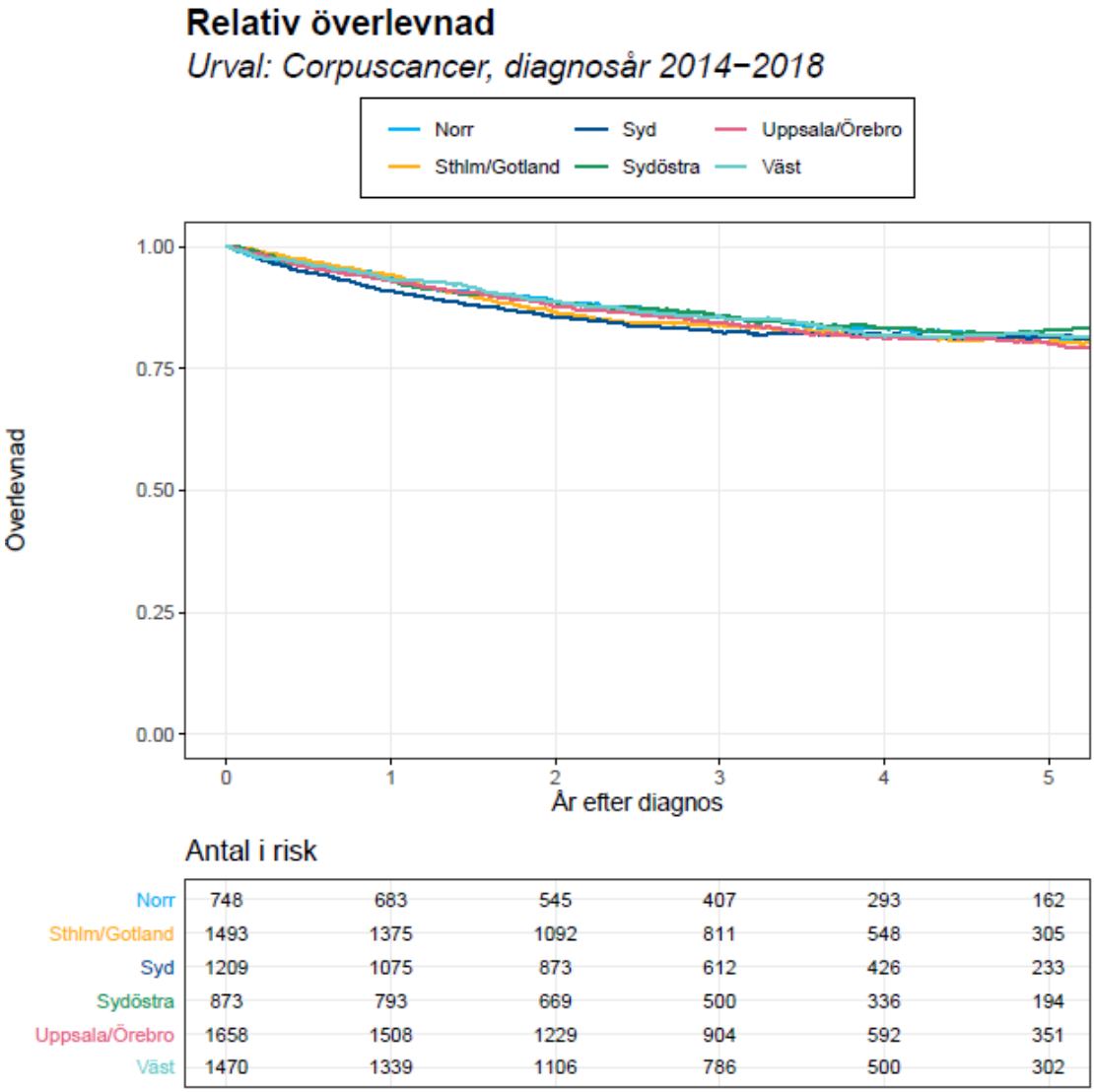
Medianåldern vid insjuknande är 71 år och mycket få kvinnor drabbas före 50 års ålder. Mycket talar för att den stigande incidensen som ses i hela västvärlden är associerad med livsstilsfaktorer, då riskfaktorer för livmoderkroppscancer inkluderar övervikt, diabetes mellitus, sen menopaus samt en åldrande population. I USA har fetmaepidemin lett till en kraftigt ökad incidens av livmoderkroppscancer, men än så länge har vi inte sett den incidensökningen i Sverige.

Även globalt är livmoderkroppscancer den sjätte vanligaste cancern hos kvinnor, med 380 000 nya fall diagnostiserade år 2018 (https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/endometrial-cancer-statistics). Antalet nydiagnostiserade fall (incidensen) av livmoderkroppscancer är ojämnt fördelade över världen. Incidensen är högst i västvärlden och lägst i Indien och Afrika (se figur 2).



Figur 2. Geografisk spridning av livmoderkroppscancer, antal fall per 100 000 kvinnor. Åldersstandardiserad incidens mot världsbefolkningen. Källa: WHO 2018

Skillnaden i överlevnad (den relativa överlevnaden) mellan de olika regionerna i Sverige skiljer sig inte signifikant och är förhållandevis god (figur 3). Av de 7 451 patienter som registrerats i det Nationella kvalitetsregistret 2014–2018 upptäcktes 71 % i stadium I. Det är en lätt sjunkande tendens från vad som angavs i föregående version av vårdprogrammet som då hade registrerat fram till 2015 med en siffra på 75 %. Detta bör rimligen bero på att vi under det aktuella tidsspannet utfört körtelutrymning i större omfattning och därmed hittat fler i stadium IIIC än tidigare.



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

4.2 Orsaker (etiologi) och riskfaktorer

Sammanfattning

- Livmoderkroppscancer kan delas in i typ I och II med skillnader i etiologi, genetiska förändringar och prognos. (++++)
- Tillstånd med höga östrogennivåer utan balans av progesteron innebär ökad risk för livmoderkroppscancer. (++++)
- Sjukdomar som diabetes och hypertoni ökar risken för att drabbas av livmoderkroppscancer. (+++)
- Övervikt är en riskfaktor för livmoderkroppscancer av typ I. (+++)
- Tamoxifenbehandling medför en ökad risk för livmoderkroppscancer. (+++)

4.2.1 Etiologi

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

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

Genetiska skillnader mellan typ I- och II-tumörerna anges i tabell 1. Se även kapitel 10, Kategorisering av tumören.

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

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

4.2.2 Riskfaktorer

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

Fetma är en oberoende riskfaktor och i Västeuropa associerad med upp till 40 % av all livmoderkroppscancer [1-4]. I fettväven sker aromatisering av androstendion till östrogen. Detta resulterar i en ökad nivå av östrogen utan balans av progesteron. Fetma är även associerad med sänkt koncentration av sexualhormonbindande globulin (SHBG), vilket leder till ökad mängd fritt östrogen.

Infertilitet är associerad med biologiska förändringar såsom anovulatoriska menstruationscykler som föranleder en förlängd östrogenpåverkan utan tillräcklig progesteronproduktion samt höga serumkoncentrationer av androstendion. Även låga koncentrationer av SHBG kan vara av betydelse. Lägre koncentrationer av SHBG har påvisats hos nullipara jämfört med kvinnor som fött barn [5].

P-piller, ökad paritet, rökning, salpingektomi, fysisk aktivitet och solning har en skyddande effekt [5-8]. Kvinnor som stått på kombinations-p-piller har befunnits ha en halverad risk för livmoderkroppscancer jämfört med icke-användare. Man har också funnit att den skyddande effekten varit större vid användning av p-piller som innehåller högre mängder gestagen. Studier har visat att den skyddande effekten hos p-piller tycks vara störst hos nullipara [6, 9].

Östrogenbehandling utan samtidigt gestagentillägg i mer än 5 år mer än 6-faldigar risken för livmoderkroppscancer, och en förhöjd risk tycks finnas kvar mer än 10 år efter avslutad behandling [10, 11]. Kontinuerlig kombinationsbehandling tycks å andra sidan minska risken för livmoderkroppscancer [12, 13] men ökar samtidigt risken för bröstcancer [14]. Även lågpotenta östrioler i peroral form dubblerar risken för livmoderkroppscancer framför allt hos icke överviktiga kvinnor, medan lokala östrioler inte tycks påverka risken [13]. Riskökningen är som störst under de första 2 årens användning [13].

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

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

KAPITEL 5

Primär prevention

5.1 Levnadsvanor

Alla verksamheter inom hälso- och sjukvården bör kunna hantera frågor som gäller levnadsvanor. Arbetet bör bygga på Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor.

De viktigaste primärpreventiva åtgärderna vid livmoderkroppscancer (enligt avsnitt 4.2.2 Riskfaktorer)

- Förebygga övervikt. (++++)
- Tillägg av gestagen till östrogen för de kvinnor som behöver hormonbehandling mot övergångsbesvär. (++++)
- Identifiera kvinnor med Lynchs syndrom, se kapitel 7 Ärftlighet. (+++)
- Behandla kvinnor med polycystiskt ovariesyndrom eller andra orsaker till premenopausal anovulation med gestagen eller kombinerade p-piller.

KAPITEL 6

Screening

Screening är aktuellt vid Lynchs syndrom, se kapitel 7 Ärftlighet.

Det finns ingen evidens för generell screening för livmoderkroppscancer [17].

KAPITEL 7

Ärftlighet

Sammanfattning

- Kvinnor med Lynchs syndrom har ökad risk för livmoderkroppscancer. (+++)
- Kvinnor med livmoderkroppscancer vid < 50 års ålder och misstanke om MSI (genom analys av MMR-protein) eller med en släkthistoria av kolorektalcancer bör remitteras till en onkogenetisk enhet.
- Profylaktisk kirurgi bör föregås av en cancergenetisk utredning.
- Profylaktisk hysterektomi och salpingooforektomi minskar risken för livmoderkroppscancer och ovarialcancer hos kvinnor med Lynchs syndrom. (++++)

7.1 Lynchs syndrom (tidigare kallat hereditär non-polypös koloncancer, HNPCC)

Lynchs syndrom innebär en ökad risk för kolorektalcancer men även för flera andra cancerformer. För kvinnor med Lynchs syndrom är risken lika stor att insjukna i livmoderkroppscancer som kolorektal cancer som första cancerdiagnos [18]. Individer med Lynchs syndrom har mutationer i DNA mismatch repair-generna MLH1, MSH2, PMS2 eller MSH6, vilket leder till mikrosatellitinstabilitet (MSI). MSI innebär instabilitet i repetitiva frekvenser av nukleotider i DNA, som i sin tur ger upphov till defekt MMR-protein i tumörvävnaden. MMR-defekt kan påvisas med immunhistokemi (IHC). Livmoderkroppscancer är vanligast vid mutationer i MSH2- följt av MLH1- och MSH6-generna [19, 20]. Analys av IHC och/eller MSI samt vid behov analys av MLHI promotor-hypermetylering är den rekommenderade utredningsgången [21].

Lynchs syndrom orsakar 2–4 % av all kolorektalcancer och 1–5 % av all livmoderkroppscancer. Den kumulativa risken för en kvinna med en Lynch-orsakande mutation att drabbas av livmoderkroppscancer är 40–60 %, medan risken för ovarialcancer är 6–12 % [18, 22]). Tumörer i andra organ såsom magsäck, bukspottkörtel, urinvägar, tunntarm och hjärna är också associerade med syndromet [23, 24]. Medelåldern för att insjukna i livmoderkroppscancer hos mutationsbärare är 49 år, men Lynchassocierad livmoderkroppscancer kan också debutera i betydligt högre ålder [19, 25]. Den endometrioida histologin dominerar hos tumörerna, men även serös och klarcellig cancer kan förekomma [25].

När man tar upp anamnes hos en patient med livmoderkroppscancer är det viktigt att förhöra sig om släkthistoria avseende framför allt kolorektalcancer och livmoderkroppscancer. Om det finns en sådan släkthistoria eller om patienten insjuknat före 50 års ålder, bör patienten remitteras till en onkogenetisk mottagning för vidare utredning, och ev. mutationsscreening genomföras i förekommande fall. Det rekommenderas dessutom att IHC för MMR-protein utförs rutinmässigt vid insjuknande i livmoderkroppscancer före 50 års ålder.

I enlighet med ESMO:s riktlinjer rekommenderas profylaktisk hysterektomi och bilateral salpingooforektomi (SOEB) för postmenopausala mutationsbärare samt premenopausala mutationsbärare som avslutat familjebildning eller senast runt 40 års ålder [21, 26].

Innan profylaktisk kirurgi genomförs, eller om profylaktisk kirurgi inte bedöms vara aktuell, rekommenderas mutationsbärare samt riskindivider i en Lynch-familj årliga gynekologiska undersökningar med start runt 35 års ålder. Kontrollerna bör inkludera transvaginalt ultraljud (för bedömning av endometrietjocklek) och i förekommande fall endometriebiopsi [21].

Dessa kvinnor rekommenderas även regelbundna koloskopier (vartannat år). Koloskopi har visats vara kostnadseffektiv och öka den förväntade överlevnaden [20, 27], medan evidens för de gynekologiska kontrollerna saknas [28].

För mer information, se det nationella vårdprogrammet för ärftlig kolorektalcancer http://sfmg.se/download/riktlinjer/Cancergenetik/Arftlig- kolorektalcancer-utredning-uppfoljning-och-omhandertagande-uppdaterad- 151124.pdf

KAPITEL 8

Symtom och tidig utredning

8.1 Symtom och kliniska fynd

Sammanfattning och rekommendationer

- Postmenopausal blödning är det vanligaste symtomet vid livmoderkroppscancer. (++++)
- Risken för livmoderkroppscancer hos kvinnor med postmenopausal blödning är relaterad till slemhinnetjockleken mätt med transvaginalt ultraljud. Vid omätbart eller förtjockat (≥ 5 mm) endometrium är risken för livmoderkroppscancer förhöjd och biopsi bör tas för att utesluta cancer. (++++)
- Endometriebiopsi är en metod med relativt hög sensitivitet och specificitet för att diagnostisera livmoderkroppscancer, och bör utföras på alla kvinnor med misstänkt cancer. Vid otillräckligt eller icke-representativt prov bör man gå vidare med hysteroskopi. (+++)
- Koksaltinfusion i livmoderhålan (hydrosonografi) kan användas för att avgöra bästa sättet att ta biopsi. Vid globalt förtjockad slemhinna är enkel biopsi att föredra men vid fokala förändringar är hysteroskopisk resektion en mera tillförlitlig metod. (+++)

8.1.1 Symtom

De vanligaste symtomen vid tidig livmoderkroppscancer är

- postmenopausal blödning
- nytillkomna rikliga och eller oregelbundna menstruationer
- avvikande flytningar.

Postmenopausal blödning förekommer som enda symtom hos cirka 90–95 % av kvinnor med livmoderkroppscancer [29, 30].

Hos patienter utan blödning händer det att cancern upptäckts en passant vid ultraljudsundersökning eller annan bilddiagnostisk undersökning (man finner då vanligast en ”polypös förändring”, kraftigt förtjockad endometrieslemhinna eller hematometra/pyometra). Det händer också att man hittar tumören vid en histopatologisk undersökning efter hysterektomi gjord på annan indikation. Även missfärgade flytningar hos postmenopausala kvinnor utan regelrätt blödning kan bero på livmoderkroppscancer.

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

8.1.2 Kliniska fynd

Postmenopausal blödning (PMB) är, som tidigare nämnts, det vanligaste symtomet vid livmoderkroppscancer. Cirka 10 % av kvinnor med PMB visar sig ha livmoderkroppscancer, men siffrorna varierar beroende på studiepopulation (5–60 %) [31, 32]. Det är därför viktigt att utesluta eller verifiera malignitet i endometriet på ett säkert och kostnadseffektivt sätt vid detta symtom.

Risken för livmoderkroppscancer hos kvinnor med PMB är relaterad till slemhinnetjockleken mätt med transvaginalt ultraljud (TVU). Vid omätbart eller förtjockat (≥ 5 mm) endometrium är risken för livmoderkroppscancer förhöjd, och biopsi bör tas för att utesluta cancer. Vid väldefinierat tunt endometrium, < 5 mm, är risken för livmoderkroppscancer < 1 %; endometriebiopsi behöver då inte tas men biopsi bör övervägas för att utesluta cervixcancer [31, 32].

Kvinnor med PMB bör uppmanas att söka igen vid upprepade blödningar eftersom detta innebär en ökad risk för både livmoderkropps- och livmoderhalscancer [33]. Vid utredning av PMB rekommenderas det att man utför koksaltinfusion (hydrosonografi) för att utesluta fokala förändringar hos alla kvinnor med förtjockat eller omätbart endometrium [34]. Kvinnor med fokala förändringar bör genomgå hysteroskopisk resektion där hela förändringen tas bort under ögats kontroll, eftersom en konventionell skrapning missar att diagnostisera 50 % av de benigna fokala förändringarna och upp till 10 % av cancrarna [35]. Vid klinisk misstanke om livmoderkroppscancer bör man dock alltid ta endometriebiopsi vid första besöket för att inte fördröja handläggningen.

8.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp

https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/livmoderkroppscancer/vardforlopp/#-Ingang-till-standardiserat-vardforlopp

Välgrundad misstanke föreligger vid ett eller flera av följande:

- förtjockad slemhinna ≥ 5 mm eller omätbar slemhinna hos postmenopausal kvinna med blödning eller avvikande flytning
- kliniskt eller bilddiagnostiskt fynd som tydligt talar för gynekologisk cancer
- histopatologiskt fynd som visar livmoderkroppscancer eller inger misstanke om livmoderkroppscancer (hyperplasi med atypi).

Vid välgrundad misstanke ska utredningen omedelbart inledas med endometriebiopsi eller motsvarande.

8.3 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke

En stor andel av patienterna uppfyller inte kriterierna för välgrundad misstanke efter initial utredning p.g.a. postmenopausal blödning. Det finns ingen specifik utredning som bör ske utan den är relaterad till patientens besvär. De flesta kommer inte att behöva ytterligare utredning, men det är viktigt att informera patienten om att vid fortsätta blödningar och symtom bör hon söka på nytt.

8.4 Endometriehyperplasi

En EIN-klassifikation som presenterades av the International Endometrial Collaborative Group är baserad på morfologiska, genetiska, molekylära och cellbiologiska studier. Klassifikationen omfattar 3 kategorier: benign hyperplasi, endometrial intraepithelial neoplasia och cancer [36].

EIN-klassifikationen är jämställd med atypisk hyperplasi enligt WHO 2014, där man kan ta hjälp av de olika kriterierna för att identifiera en neoplasi som bedöms som starkt associerad med endometrioid cancer.

8.4.1 Malign potential

Hyperplasi innebär att endometriet är överaktivt och uppvisar större och fler prolifererande körtlar. Risken för cancerutveckling vid hyperplasi utan atypi är mycket låg (< 5 % under 20 år).

Atypisk hyperplasi grundar sig på cytologiska kriterier, och risken för utveckling till cancer är 30 % [37]. Dessutom visas i många studier att diagnosen atypisk hyperplasi ändras efter hysterektomi till livmoderkroppscancer i 30–50 % av fallen [38].

8.4.2 Symtom och diagnostik

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

8.4.3 Behandling

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

8.4.3.1 Hyperplasi utan atypi

Hos pre- eller perimenopausala kvinnor rekommenderas vid enkel hyperplasi i första hand medicinsk behandling, t.ex. cyklisk behandling med gestagen (12–14 dagar per månad). Vid behandlingssvikt (blödningsrubbning) eller påvisad övergång i atypisk hyperplasi bör man överväga hysterektomi.

8.4.3.2 Hyperplasi med atypi

Hysterektomi är det terapeutiska förstahandsvalet vid detta tillstånd. Detta på grund av den uppenbara risken för cancerutveckling på sikt samt det faktum att i 30–50 % av fallen finns det redan vid diagnostillfället en samexisterande högt differentierad cancer.

Hos äldre kvinnor måste ålder, allmäntillstånd och operabilitet beaktas innan beslutet om hysterektomi kan fattas. Konservativ kontinuerlig gestagenbehandling kan många gånger förordas. Endometriebiopsi bör utföras för att utvärdera behandlingseffekten. Behandlingen kan

pågå livslångt och blödningsfrihet är ett uttryck för att hyperplasin gått i regress. Vid blödningsrubbning eller konstaterad kvarvarande atypi kan gestagendoserna modifieras, men frågan om hysterektomi bör övervägas.

Hos yngre kvinnor med fertilitetsönskan kan man överväga en konservativ strategi med gestagenbehandling under övervakning med hydrosonografi och/eller hysteroskopiskt riktade resektionsbiopsier från endometriet [39-41].

8.5 Seröst endometrialt intraepitelialt karcinom (SEIC)

Seröst endometrialt intraepitelialt karcinom (SEIC) är en prekursor till uterint papillärt seröst karcinom (UPSC) och har enligt Världshälsoorganisationen (WHO) klassificerats som seröst (EIC) [42]. SEIC är oftast höggradiga och östrogenoberoende och uppkommer ofta i tunna atrofiska endometrium till skillnad från endometrioida tumörer. I de flesta fall uppkommer de i endometriepolyper och växer oftast inte in i myometriet [43-46]. Trots att nomenklaturen uppger att det rör sig om en icke-invasiv lesion har man i litteraturen i små fallstudier kunnat visa att patienter med SEIC har en hög risk för återfall på 12,5–40 % [43-45]. De allra flesta tumörer upptäcks i ett tidigt stadium [43-45]. Dock har man i en fallstudie visat att 33 % (7 av 21) av patienterna hade spridning utanför uterus peroperativt där 4 patienter hade mikroskopisk spridning och 3 patienter makroskopisk spridning av tumören [46]. I en annan fallstudie på totalt 17 patienter kunde man visa att risken för extrauterin spridning peroperativt var lika hög för patienter med SEIC som för patienter med serös cancer (67 % för SEIC och 63 % för serös cancer) [44]. Idag rekommenderar man därför att patienter med histologiskt verifierat SEIC ska opereras med hysterektomi, salpingooforektomi, omentresektion och lymfkörteldiagnostik för rätt diagnos och stadium [44, 46]. Det finns ännu ingen konsensus kring postoperativ behandling för patienter med SEIC i stadium I. Rekommendationen är i nuläget att avstå från postoperativ behandling [46]. Alla patienter med diagnostiserat SEIC bör dock följas upp enligt samma principer som patienter som diagnostiserats med livmoderkroppscancer.

KAPITEL 9

Diagnostik

9.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Rekommendationer, histologiskt bekräftad livmoderkroppscancer

- DT torax-buk för att bedöma eventuell spridning, alternativt lungröntgen vid endometrioid vid högt differentierad tumör (grad 1)
- Transvaginalt ultraljud för att bedöma lokal tumörutbredning
- Vid behov MRT för att ytterligare kartlägga lokal tumörutbredning

I regioner där portvaktskörteldiagnostik inte ännu tillämpas fullt ut ska bedömning av tumörutbredning utföras med transvaginalt ultraljud eller MR på patienter med låggradig endometrioid livmoderkroppscancer (grad 1–2) och följande ska bedömas:

- tumörstorlek, om möjligt i tre dimensioner; AP-måttet specificerat (anteroposteriort mått i sagitella planet av corpus)
- myometrieinfiltration större eller mindre än 50 %
- förekomst av cervixstromainvasion
- serosagenombrott, överväxt på omgivande organ.

9.2 Provtagning för att verifiera livmoderkroppscancer

Vid misstanke om livmoderkroppscancer ska provtagning ske med någon av nedanstående metoder för att verifiera eller utesluta diagnosen. För provhantering, se avsnitt 10.2 Kategorisering av tumören.

9.2.1 Endometriebiopsi

Endometriebiopsi är förstahandsmetoden för att verifiera livmoderkroppscancer. Sensitiviteten för att upptäcka sjukdomen med denna metod är mycket hög. Dock går det inte att utesluta cancer med denna metod [47, 48]. Om endometriebiopsin inte visat cancer bör fortsatt utredning därför göras om misstanken om livmoderkroppscancer kvarstår (ultraljudsfynd eller symtom), exempelvis med hysteroskopi med riktade biopsier. Se nedan.

9.2.2 Abrasio/skrapning

Sensitiviteten för att diagnostisera livmoderkroppscancer med abrasio är 80–85 % och har således en falsk negativ ratio på 15–20 % [49]. Vid en retrospektiv histopatologisk genomgång av 13 600 abrasioprover och 5 800 endometriebiopsier fann man jämförbar sensitivitet, men abrasio hade högre komplikationsfrekvens [37].

9.2.3 Hysteroskopi med riktad biopsi

Metoden har cirka 90 % sensitivitet och 94 % specificitet, och en systematisk översikt samt metaanalys anger ”overall success rate” på 96 % [38]. Biopsier bör tas även om kaviteten är visuellt normal, p.g.a. falsk negativ bild i 3 % [37]. Hysteroskopi bör utföras om man vid hydrosonografi hittar fokala förändringar eller om de blinda biopsimetoderna givit otillräckligt eller inkonklusivt fynd.

9.3 Bilddiagnostik

Rekommendationer

- DT torax-buk bör utföras för att bedöma eventuell spridning av sjukdomen.
- Transvaginalt ultraljud bör utföras för att bedöma lokal tumörutbredning.
- Vid behov bör MRT utföras för att ytterligare kartlägga lokal tumörutbredning.

9.3.1 Bilddiagnostiska metoder

I konsensusriktlinjerna från European Society for Medical Oncology (ESMO), European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) och European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) för utredning av livmoderkroppscancer från 2016/2017 (https://www.esmo.org/guidelines) ingår lungröntgen och transvaginalt ultraljud (TVU) i basutredningen betänk att dessa guidelines revideras 2020. MRT föreslås som alternativ eller komplettering till TVU vid stadium I för bedömning av lokal tumörutbredning, DT buk om den kliniska situationen ger misstanke om avancerad sjukdom [50]. Flera studier har dock visat att såväl TVU som MRT kan bedöma djup myometrieinvasion och cervixstromainvasion med jämförbar hög tillförlitlighet [51-60]. Dessa faktorer kan inte med hög tillförlitlighet bedömas på annat sätt preoperativt.

9.3.1.1 Transvaginalt ultraljud (TVU)

Det finns flera studier som visat att TVU och MRT har jämförbar hög tillförlitlighet (cirka 80–90 %) vid bedömning av lokal tumörutbredning vid livmoderkroppscancer [52-64] och att bildgivande metoder (TVU eller MRT) som tillägg till biopsi förbättrar identifieringen av högriskfall med uppemot 30 % [55, 58]. Studier har visat att subjektiv expertbedömning är den mest tillförlitliga metoden att bedöma cervix och myometrieinvasion [60, 64]. En stor prospektiv multicenterstudie inkluderande 1 719 kvinnor från International Endometrial Tumour Analysis (IETA) konfirmerade en diagnostisk accuracy på 80 % för att detektera högriskcancer [60]. I en nyligen publicerad prospektiv studie visade man att intravenös kontrasttillförsel (SonoVue®) i jämförelse med konventionellt ultraljud kunde förbättra den diagnostiska tillförlitligheten vid TVU (specificiteten att identifiera högriskcancer ökade med 10 % utan att försämra sensitiviteten) [65].

Det pågår intressant forskning kring ultraljud och den nya molekylära klassificeringen ProMisE.

Fördelar med TVU är att det är en kostnadseffektiv och snabb metod som är allmänt tillgänglig. Bedömningen kräver dock god apparatur, kunskap samt erfarenhet hos undersökaren. En reproducerbarhetsstudie visade att bedömningen av myometrieinvasion gjordes lika bra av

allmängynekologer som av en ultraljudsexpert, medan bedömningen av cervixinvasion gjordes bäst av en ultraljudsexpert [66].

9.3.1.2 Magnetresonanstomografi (MRT)

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

9.3.1.2.1 Myometrieinvasion

Med MRT kan man med hög tillförlitlighet preoperativt beskriva lokal tumörväxt, jämförbart med TVU (se ovan) [67].

9.3.1.2.2 Cervixinvasion

Den diagnostiska tillförlitligheten med MRT vid cervixinvasion har i en översikt rapporterats vara 90–92 %, med en sensitivitet på 75–80 % och specificitet på 94–96 % [68]. Detta får stöd av en senare brittisk ”audit” som anger en tillförlitlighet på 90 % [69], men enskilda studier har visat mycket divergerande resultat och de som rapporterar låg sensitivitet kan ha inkluderat cervikalt engagemang med enbart ytlig växt (stadium IIA enligt FIGO 1998) som alltså inte är säkert detekterbar med MRT. Även om sensitiviteten för att bedöma cervixstromainvasion varierar, så är specificiteten genomgående mycket hög. Metoden har också ett stort värde i de fall det kliniskt finns tveksamhet kring om en stor tumör utgår från cervix eller corpus, samt för att bedöma om tumören växer ut i parametriet, vilket har stor betydelse för vidare utredning och val av behandlingsmetod.

9.3.1.2.3 Lymfkörtelmetastaser

Diagnosen lymfkörtelmetastas på MRT (och datortomografi) är huvudsakligen storleksbaserat och använder en cut-off-storlek för paraaortala lymfkörtlar på minimum 10 mm transaxialt och för parailiakala körtlar 8 mm [68, 70] (ESUR:s riktlinjer 2019). Detta kriterium ger en låg sensitivitet för att detektera lymfkörtelmetastaser men en hög specificitet [71]. För mindre lymfkörtlar kan andra morfologiska kriterier såsom rund form, spikulerade kanter, heterogen eller primärtumörlik signalintensitet eller nekros vara indikativt för metastasering. DWI underlättar detektion av lymfkörtlar på grund av hög signalintensitet på DWI-sekvenser med höga b-värden och är ett bra komplement, men kan inte användas fullt ut för att särskilja benigna från maligna körtlar [67].

MRT utförs med riktat protokoll över lilla bäckenet [70, 72, 73] inkluderande T2-viktade sekvenser med hög upplösning och täta snitt invinklade sagitellt resp. transaxialt i förhållande till endometriets längdaxel (”oblique”) med små bildfält (20–25 cm), dynamiska kontrastmedelssekvenser och diffusionsviktade sekvenser. För att optimera bildkvaliteten används ytspolar (phased array) och inför undersökningen bör patienten vara fastande och få tarmmotorikhämmande läkemedel för att minimera rörelseartefakter från tarmen. Om kontrastmedel är kontraindicerat kan DWI kompensera och undersökningen ändå vara meningsfull att genomföra [74]. Omvänt kan DWI-sekvenser bli obedömbara av artefakter från höftproteser etc. och då kan de kontrastförstärkta sekvenserna kompensera och ge en fullgod

tillförlitlighet. Undersökningen bedöms vid en radiologisk avdelning med kunskap om och erfarenhet av gynonkologisk diagnostik.

9.3.1.3 Datortomografi (DT)

DT kan inte med acceptabel säkerhet användas för att bedöma lokal tumörutbredning. Metoden används däremot för att bedöma regional spridning och fjärrspridning. Då utförs DT torax-buk med intravenöst kontrastmedel. Fjärrmetastaser är emellertid sällsynt vid sjukdomsdebut; det finns endast hos omkring 2–3 % av patienterna [75].

Preoperativ DT såväl som abdominellt ultraljud, rektoskopi, koloskopi och pyelografi har väldigt liten påverkan på valet av behandling [76]. En retrospektiv studie på 250 patienter som genomgått preoperativ DT buk för uterin cancer påvisade att DT-fynden endast påverkade handläggningen i 3 % av fallen [77].

Det kan vara av värde att ha DT torax-buk som en basundersökning vid sjukdomsdebuten, för jämförelse med eventuella framtida undersökningar vid misstanke om återfall.

9.3.1.4 Positronemissionstomografi med datortomografi (PET-DT)

PET-DT kan vara ett hjälpmedel för att detektera extrauterin spridning av gynekologisk cancer som inte syns på DT eller MRT [78]. Metoden kan alltså användas för att bedöma spridning vid avancerad tumörsjukdom och i samband med återfall när man siktar på kurativ kirurgi. Den spatiala upplösningen för PET-DT är emellertid för låg för att bedöma invasion i myometrium och cervix.

Enligt äldre litteratur sägs MRT, DT och PET-DT ha jämförbar tillförlitlighet att detektera lymfkörtelmetastaser vid livmoderkroppscancer [54, 79, 80]. Överlag har dessa modaliteter visat hög specificitet, men sensitiviteten är moderat eller låg och varierar mellan olika studier. PET-DT:s förmåga att påvisa lymfkörtelmetastaser beror på lymfkörtelstorleken, med en rapporterad sensitivitet på bara 12 % i metastatiska lesioner ≤ 4 mm, men 100 % om ≥ 10 mm vid uterin cancer [81].

I två senare metaanalyser [82, 83] samt i den kanadensiska ACRIN-studien [84] rapporteras sensitivitet 65–72 %, specificitet 94–96 % och AUC 0,82–0,97 för att detektera lymfkörtelmetastaser, högre jämfört med enbart DT.

Sammanfattningsvis har PET-DT hög diagnostisk tillförlitlighet (accuracy) för att detektera såväl pelvina som paraaortala lymfkörtelmetastaser. Även om metoden begränsas av relativt låg sensitivitet, kan den ändå ha ett värde i beslutsfattandet på grund av den höga specificiteten [83].

9.3.2 Primärutredning

9.3.2.1 Lokal tumörutbredning

Den lokala tumörutbredningen bedöms med transvaginalt ultraljud. I de få fall det behövs ytterligare lokal utredning kan man komplettera med MR. Olika faktorer såsom lokal tillgänglighet, kompetens, kontraindikationer och diagnostiska svårigheter påverkar vilken av metoderna som väljs.

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

9.3.2.2 Tumörspridning

Bedömningen av tumörspridning kan utföras med DT torax-buk med intravenöst kontrastmedel. Vid bildtolkningen är kännedom om tumörens histologi och lokala utbredning betydelsefull, varför denna information, om möjligt, bör anges i röntgenremissen. Livmoderkroppscancer diagnostiseras ofta i tidigt stadium med låg förekomst av spridning. En stor del av det relativa värdet med DT ligger därför i information om andra undersökningsfynd. Dessa kan antingen behöva utredas eller bara vara kända vid senare uppföljning, för att undvika ogrundad misstanke om återfall.

Vid peritoneal metastasering och misstanke om synkron cancer kan ultraljudsledd mellannålsbiopsi vara ett komplement i utredningen.

9.4 Patologisk diagnostik

Se kapitel 10 Kategorisering av tumören.

9.5 Diagnosbesked

Rekommendationer

- Patienter bör få saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett grundat ställningstagande till den behandling som erbjuds.
- Patienter bör få ett eller flera uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.
- Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad saklig information. Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion samt mindre oro [85, 86].

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som muntlig information.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten till ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar.
- Ge praktisk information, t.ex. om vårdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högkostnadsskydd.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud kontakt med kurator vid behov.

- Bekräfta känslor. Känslor som att ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig” bör bekräftas under samtalet.
- Vid krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta kurator vid behov.
- Var uppmärksam på självmordstankar. Inom en vecka från diagnosbeskedet löper cancerpatienter en högre risk för självmord än normalbefolkningen. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.

Vid uppföljande samtal:

- Komplettera informationen från diagnosbeskedet.
- Be patienten att själv berätta vad hon vet om diagnos och planerad behandling.
- Komplettera därefter med ytterligare information.

KAPITEL 10

Kategorisering av tumören

Rekommendationer

Följande bör besvaras i ett diagnostiskt PAD-utlåtande:

- Föreligger cancer?
- Histologisk typ.
- FIGO-grad, vid endometrioid och mucinös typ.

Följande bör besvaras i ett postoperativt PAD-utlåtande:

- Histologisk typ.
- FIGO-grad, vid endometrioid och mucinös typ.
- Myometrieinvasionsdjup (mindre eller till och med halva myometriets tjocklek eller mer).
- Tumörstorlek, största diameter.
- Uppenbar invasion i (lymf- eller blod-) kärl.
- Cervikal stromainvasion.
- Extrauterin spridning inklusive växt på serosaytan.
- Antal lymfkörtlar per station inklusive antal lymfkörtlar med metastaser per station.
- För kvinnor < 50 år MMR-proteiner.

10.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Vid undersökning av preparat ska patologen i görligaste mån identifiera tumörtyp och tumörursprung och andra karaktäristika som påverkar vidare behandling.

Ett välbevarat och välfixerat preparat gör att specialanalyser (immunhistokemi m.m.) kan göras med bästa möjliga kvalitet, vilket kan vara avgörande för diagnostik och subtypning.

Preparatet ska (om möjligt) besvaras med tumörtyp enligt WHO och utbredning enligt FIGO:s stadieindelning, samt kirurgiska marginaler då detta påverkar behandling. Eventuella specialanalyser kan bli aktuella, t.ex. enligt en nyare mutationsbaserad indelning, s.k. Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE) med sekvensering av Polymerase E exonukleas domäner (POLE), mikrosatellitinstabilitet (MSI) med mismatch repair-proteiner (MMR)) och TP53-mutation [87].

Mer detaljerad information om den diagnostiska processen finns i KVAST:s dokument på webbplatsen för Svensk Förening för Patologi.

10.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Vid undersökning av preparat ska patologen i görligaste mån identifiera tumörtyp och tumörursprung och andra karaktäristika som påverkar vidare behandling.

10.2.1 Provhantering

Vissa preparat skickas färska för speciellt omhändertagande enligt lokala instruktioner, men vanligtvis skickas materialet i 4 % buffrad formaldehydlösning. För optimal fixering bör formaldehydmängden vara 20 x (minst 10 x) preparatmängden.

Mycket små eller smala px-bitar (< 3 mm) kan läggas på filterpapper, för optimal identifiering och orientering vid paraffininbäddning.

Vid formalinfixering efter hysterektomi ska uteruskaviteten vara åtkomlig för formalinfixering (enligt lokal överenskommelse), annars riskerar tumörvävnaden att degenerera snabbt, vilket gör det svårare att komma fram till korrekt diagnos.

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

Eventuella avvikelser från gängse hantering bör noteras på medsänd remiss.

10.3 Anamnestisk remissinformation

10.3.1 Remissinnehåll

PAD-remissens anamnesdel bör innehålla:

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

10.4 Klassificering av tumören

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

1. Föreligger cancer?
2. Histologisk typ.
3. FIGO-grad, vid endometrioid och mucinös typ.
   Enligt WHO 2020 rekommenderas en indelning i höggradiga och låggradiga tumörtyper
4. För kvinnor under 50 år, med bekräftad livmoderkroppscancer, rekommenderas screening för MSI (mikrosatellitinstabilitet) med immunhistokemi av MMR-proteiner.

Följande bör besvaras i ett postoperativt PAD-utlåtande:

- Histologisk typ.
- FIGO-grad, vid endometrioida och mucinösa tumörer.
- Myometrieinvasionsdjup (mindre eller till och med halva myometriets tjocklek eller mer)
- Tumörstorlek, största diameter.
- Uppenbar invasion i (lymf- och blod-) kärl.
- Tumörlokalisation.
- Engagemang av cervixstroma eller mukosa.
- Extrauterin spridning inklusive växt på serosaytan.
- Antal lymfkörtlar per station inklusive antal lymfkörtlar med metastas per station.
- Om den preoperativa diagnosen är känd och om den avviker mot den slutliga diagnosen, är det lämpligt att kommentera anledningen till detta.
- För kvinnor under 50 år bör screening för MSI (mikrosatellitinstabilitet) med immunhistokemi av MMR-proteiner göras, om detta inte gjorts tidigare på preoperativt tumörmaterial.

Vid portvaktskörteldiagnostik utförs nivåsnittning med immunhistokemi för keratiner, enligt lokala protokoll och utsvaras med:

- Antal lymfkörtlar per station inklusive antal lymfkörtlar med metastas per station.
- Därutöver information om antalet lymfkörtlar, makrometastaser, mikrometastaser och med isolerade tumörceller (ITC) vilket motsvaras av maligna cellkluster < 0,2 mm och < 200 celler. Dessa kodas som med pN0(i+), dvs. inte som egentlig metastas. Se KVAST-dokumenten för bröstcancer. http://svfp.se/kvastdokument

Svarsdelen ska även innehålla:

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

10.4.1 Klassifikationsregler

Livmoderkroppscancer ska klassificeras enligt WHO 2020 [51].

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

10.4.1.1 Gradering

Differentieringsgrad i endometrioida och mucinösa adenokarcinom anges enligt FIGO-systemet. Binär gradering enligt FIGO:s kriterier rekommenderas, med undantag för eventuell fertilitetsbevarande behandling, enligt WHO 2020, bl.a. då reproducerbarheten mellan FIGO-grad 1 och 2 har varit låg. För detaljerad referens, se Soslow RE-2019 [87].

Låggradig endometrioid (och mucinös) cancer:

- FIGO-grad 1: mindre än 5 % solid tumörkomponent.

- FIGO-grad 2: 5–50 % solid tumörkomponent.

Höggradig endometrioid (och mucinös) cancer:

- FIGO-grad 3: mer än 50 % solid tumörkomponent.

Skivepiteldifferentiering och morulabildning ses ofta i endometrioid cancer, men utesluts i bedömningen av andelen solid tumörkomponent.

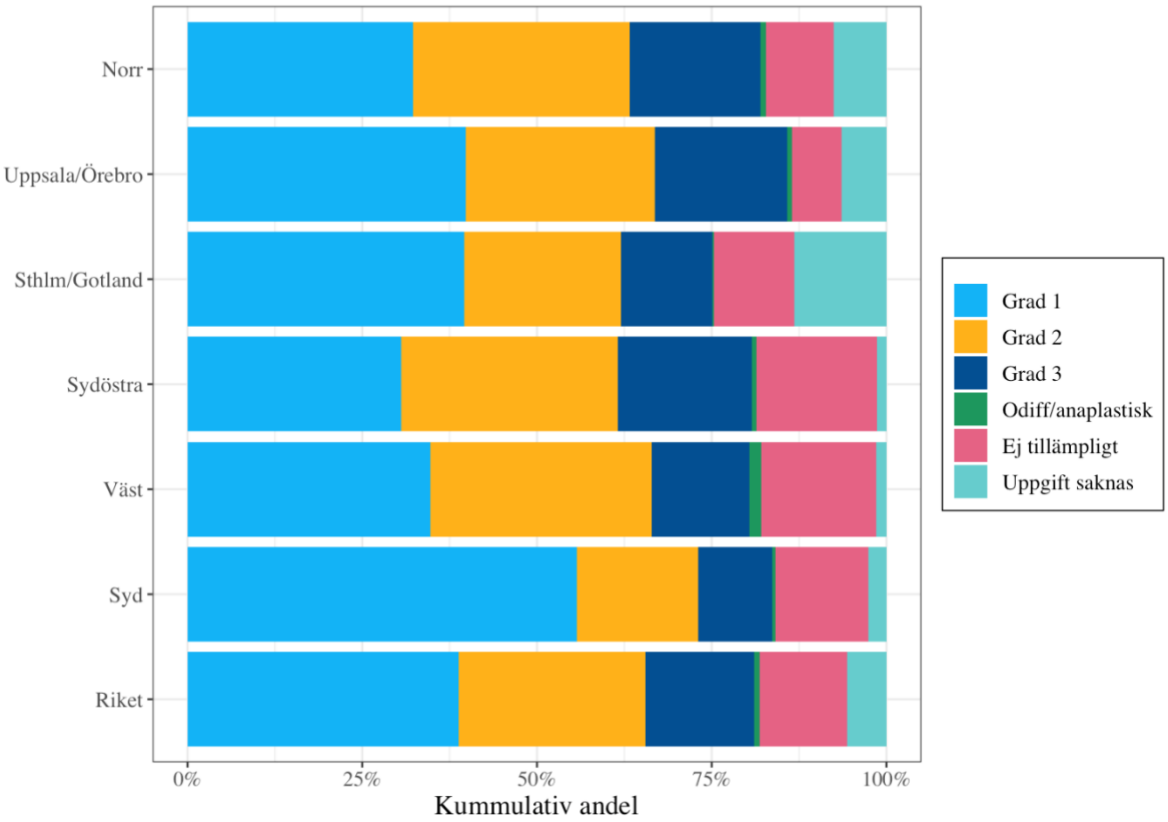
Vid höggradig nukleär atypi i mer än 50 % av cellerna, uppgraderas tumören till nästkommande FIGO-grad, men annan tumörtyp måste först uteslutas.

De serösa och klarcelliga typerna ska inte graderas.

10.4.2 Histologiska undergrupper

10.4.2.1 Endometrioida adenokarcinom

Den vanligaste histologiska undergruppen är endometrioida adenokarcinom som utgör 75–80 % av all livmoderkroppscancer. I denna inkluderas varianter med skivepiteldifferentiering, villoglandulär, cilierad och sekretorisk bild. Gradering sker efter andel solid växt i tumören, och grad 1-, 2- och 3-tumörer utgör ca 43 %, 38 % respektive 17 % av de endometrioida och mucinösa adenokarcinomen i endometriet [52]. Vid höggradig nukleär atypi i mer än 50 % av cellerna uppgraderas tumören till nästkommande FIGO-grad. Skivepiteldifferentiering och morulabildning utesluts i bedömningen av solid tumörkomponent [88].



Figur 4. INCA data 2013-18

10.4.2.2 Mucinöst adenokarcinom

Diagnosen mucinös livmoderkroppscancer är en variant av endometrioid cancer och kan användas när tumören innehåller > 50 % celler med mucinförande cytoplasma. De är ovanliga, oftast högt differentierade, och utgör 1–9 % av adenokarcinom i endometriet. Små foci (< 10 %) med mucinös metaplasi (d.v.s. mucin i cytoplasman) ses i 40 % av de endometrioida adenokarcinomen. Denna histologiska typ ska FIGO-graderas och tillhör samma grupp som endometrioid cancertyp.

10.4.2.3 Seröst adenokarcinom

Serös cancer utgör ca 5–10 % av adenokarcinomen. SEIC, Serous Endometrial Intraepithelial Carcinoma, är en icke-invasiv prekursor till seröst adenokarcinom. Ofta uppträder denna i en endometriepolyp eller på endometriets yta i ett atrofiskt endometrium. Risk för spridning finns vid intraepitelial växt. Serösa cancrar är vanligen aneuploida.

10.4.2.4 Klarcelligt adenokarcinom

De klarcelliga adenokarcinomen utgör ca 2 % av all livmoderkroppscancer. Histologiskt ser man polygonala eller hobnail-liknande celler med klar eller eosinofil cytoplasma. Cellerna är arrangerade i papillära formationer, tubulocystiska strukturer eller ligger solitt. Kärnatypin är

åtminstone fokalt höggradig. Ofta ses hyaliniserade stromapapiller i den papillära tumörkomponenten.

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

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

10.4.2.5 Övriga tumörtyper

10.4.2.5.1 Blandade (mixed) adenokarcinom

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

10.4.2.5.2 Karcinosarkom (malign mesodermal Műllersk blandtumör)

Karcinosarkom betraktas som en epitelial tumör med sarkomatös differentiering. Handläggning och behandling ska ske som vid högrisk-livmoderkroppscancer. Både den epiteliala och den sarkomatösa komponenten är höggradiga. Karcinosarkom visar oftast ett polypöst växtsätt.

10.4.2.5.3 Odifferentierat och dedifferentierat karcinom

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

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

10.4.2.5.4 Neuroendokrina tumörer

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

10.4.3 Immunhistokemi

Det morfologiska underlaget kan vara tillräckligt för att ställa histologisk diagnos av livmoderkroppscancer. När det finns differentialdiagnostiska svårigheter är immunhistokemiska färgningar till hjälp [89-93].

Vid immunhistokemiska färgningar är låggradiga endometrioida tumörer (FIGO-grad 1–2) vanligen negativa för p16 och p53 medan de oftast är dubbelpositiva för både östrogenreceptorer (ER) och progesteronreceptorer (PgR) samt positiva för vimentin, åtminstone fokalt. Vid ökande FIGO-grad förekommer p53-positivitet oftare men då oftast fläckvis. Endometrioida höggradiga (FIGO-grad 3-) tumörer kan visa positivitet för p16 men infärgningen är vanligen svag och

fläckvis [89, 90]. Se även tabell 2 nedan. ER- och PgR-färgningar uppvisar oftast svagare uttryck jämfört med högre differentierade tumörer.

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

Det kan vara svårt att skilja mellan låggradiga endometrioida (FIGO-grad 1-) tumörer och serös cancer. Vid uttalade cellatypier ska serös cancer övervägas även vid glandulärt växtsätt [89, 90]. Vid immunhistokemiska färgningar är serösa tumörer vanligen (90 %) p53-positiva, och då i mer än 75 % av cellerna. De övriga cirka 10 % är oftast helt negativa p.g.a. ett muterat p-53-protein som immunhistokemin inte har affinitet till. Proliferationsmarkörerna (Ki67/MIB1) brukar vara utbrett positiva i mer än 75 % av tumörcellerna. För p16 krävs generell och stark infärgning för att klassificeras som p16-positiva. Fläckvis färgning är ospecifik.

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

Serösa tumörer är negativa för vimentin.

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

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

Tabell 2. Immunhistokemiska färgningar för de vanligaste utfallen vid olika histologiska undergrupper av livmoderkroppscancer resp. den vanligaste typen av adenokarcinom i cervix

10.4.4 Molekylära undersökningar

Under de senaste åren har genetiska undersökningar gjorts, och ur detta har en indelning växt fram som relaterar till överlevnaden. Materialet bygger på ett antal tumörer som gensekvenserats och där man funnit vissa, relativt vanliga avvikelser i vissa gener som Polymerase E exonukleas domäner (POLE), mikrosatellitinstabilitet (MSI) och mutation av p5-genen (TP53), som sedan har relaterats till överlevnad. En kliniskt tillämpbar variant på detta s.k. ProMisE (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer) med sekvensering av (POLE) samt

immunhistokemi på misatch repair-proteiner (MMR), MSH2, MSH6, PMS2, MLH2 och p53-mutation diskuteras nu, men är inte klar för klinisk tillämpning ännu [87].

10.4.5 Eftergranskning av PAD

Det är eftersträvansvärt att samtliga behandlingsgrundande preparat bedöms av en referenspatolog, då det inte är sällsynt att en sådan bedömning avviker från den ursprungliga och att denna bedömning då medför en annan behandling. Den ideala situationen är därför att alla preparat inklusive preoperativa biopsier och hysterektomipreparat bedöms av en referenspatolog. Antalet patologer i Sverige som är specialiserade på gynekologiska maligniteter är dock begränsat. Vårdprogramgruppen bedömer därför att ett krav på alla vävnadsprover granskas av en referenspatolog inte är realistiskt, och därför är det lämpligt att prioritera svåra eller ovanliga diagnoser. Andelen PAD som eftergranskas bör dock vara så hög som möjligt i relation till lokala och regionala resurser.

Vid otydliga svar eller andra tveksamheter i ett PAD-utlåtande, exempelvis avvikelse mellan pre- och postoperativ bedömning, bör därför en bedömning göras av en referenspatolog. Det är också viktigt att remissen innehåller alla väsentliga anamnestiska uppgifter och övrig information enligt avsnitt 10.2.1 Remissinnehåll.

KAPITEL 11

Multidisciplinär konferens

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

Observationella studier talar för att samarbete över specialitetsgränserna och gemensam bedömning ger ett bättre grundat behandlingsbeslut, förutsättningar för effektivare vårdkedjor med minskande ledtider och ökar deltagandet i kliniska studier [94]. Denna typ av konferenser är även viktiga ur utbildningssynpunkt.

Resultaten från flera retrospektiva studier och en prospektiv studie visar att den kliniska handläggningen av patienter med gynekologisk cancer ändras efter MDK i 20–30 % av fallen [95, 96]. I majoriteten av fallen beror detta på en ändrad histologisk bedömning. I en studie rapporteras att den radiologiska bedömningen ändrades i 10 % av fallen [96]. Effekterna på överlevnad har inte studerats vid gynekologisk cancer, men en positiv effekt har rapporterats vid bland annat kolorektal cancer [94].

I en systematisk översikt studerades faktorer som kan inverka på kvaliteten av MDK för kliniskt beslutsfattande [97]. Tidsbrist, för många fall, för få deltagare samt bristande ledarskap och samarbete bidrar till otillräckligt informationsunderlag och försämring av beslutsfattandet. I en interventionsstudie omfattande 1 421 patienter var otillräcklig bild- och funktionsmedicinsk information och bristande histologisk information de vanligaste orsakerna till fördröjt beslutsfattande [98]. Schemalagd förberedelsetid för alla deltagande specialiteter, träning i samarbete och ledarskap samt deltagande av kontaktsjuksköterskor rekommenderas.

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

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

- patienter med misstänkt avancerad livmoderkroppscancer (> stadium I)
- patienter med grav samsjuklighet eller annat tillstånd som gör att den primära kirurgiska behandlingen befaras bli komplicerad eller inte är självklar
- patienter med sitt första återfall
- patienter vars sjukdom medför differentialdiagnostiska svårigheter

- patienter som opererats som en första del i den primära behandlingen men där det finns tveksamhet om eventuell efterföljande behandling enligt rekommendationerna i detta vårdprogram.

KAPITEL 12

Primär behandling

12.1 Val av behandling

Rekommendationer

- Kirurgi, i första hand minimalinvasiv, bör vara den första terapeutiska åtgärden för majoriteten av patienter med livmoderkroppscancer. Den ska minst omfatta hysterektomi och SOEB. (++++) Omentresektion/större omentbiopsi bör utföras vid icke-endometrioid subtyp.
- Portvaktskörteldiagnostik kan med stor säkerhet detektera lymfkörtelmetastasering i bäckenet. (+++). Metoden bör användas för alla patienter som bedöms klara postoperativ behandling.
- Omfattningen av kirurgi och eventuell postoperativ behandling avgörs med stor hänsyn till ålder och samsjuklighet.
- Vid avancerad sjukdom är behandlingen individuell och patienten bör diskuteras vid MDK.
- De flesta patienter med endometrioid subtyp och stadium I–II är färdigbehandlade efter det kirurgiska ingreppet. (++)
- Patienter med icke-endometrioid subtyp och stadium I–II rekommenderas postoperativ förebyggande cytostatikabehandling liksom patienter med stadium II med 2 eller fler riskfaktorer (+).
- Patienter med sjukdom i stadium IIIA oavsett subtyp rekommenderas postoperativ förebyggande cytostatikabehandling. (++)
- Patienter med sjukdom i stadium III B–C oavsett subtyp rekommenderas postoperativ förebyggande cytostatikabehandling och strålbehandling i någon form. (++)
- Patienter med sjukdom i stadium IV rekommenderas vanligen cytostatikabehandling och i vissa fall strålbehandling beroende på eventuell kvarvarande tumör eller primär tumörutbredning. (++)
- När cytostatikabehandling rekommenderas är det i första hand en kombination av karboplatin (AUC 5) och paklitaxel (175 mg/m^2), 4–6 cykler med 3 veckors intervall. (++)
- Det finns ingen säker evidens för preoperativ cytostatikabehandling i syfte att krympa tumören inför kirurgi.

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

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

12.2 Riskbedömning

12.2.1 Preoperativ riskgruppering

I och med implementeringen av detektion av portvaktskörtlar (sentinel nodes, SLN) som rutin på alla livmoderkroppscancerpatienter som bedöms tåla postoperativ onkologisk behandling, bortfaller behovet av rutinmässig preoperativ bedömning av myometrieinvasion eller cervixengagemang enligt tidigare preoperativ hög–lågrisk-gruppering baserat på dessa parametrar.

12.2.2 Postoperativ riskbedömning och prognostiska faktorer

Den postoperativa riskbedömningen syftar till att hitta de patienter som har ökad risk för återfall och utifrån bästa evidens därefter avgöra om postoperativ behandling är indicerad. De prognostiska faktorer som beaktas vid ställningstagande till postoperativ behandling är stadium, icke-endometrioid histopatologi, FIGO-grad 3 och djupväxt > 50 % i myometriet.

Utöver ovanstående riskfaktorer finns ytterligare prognostiska faktorer såsom ålder, tumörstorlek, DNA ploidi, lymfovaskulär invasion (LVSI), P53-mutation och förekomst av hormonreceptorer.

LVSI (lymphovascular space invasion, tumörinväxt i lymf/blodkärl) har i en nyligen publicerad studie baserad på data från Svenska Kvalitetsregistret för Gynekologisk cancer visat sig vara den starkaste faktorn för lymfkörtelmetastasering (relative risk ratio 5.46, p< 0.01) och försämrad relativ överlevnad (excesse mortality rate ratio 7.69, 95% CI 2.03-29.10) hos kvinnor med endometrioid endometriecancer (justerat för ålder, differentieringsgrad, DNA-ploidi och myometrieväxt). Det fanns även ett samband mellan LVSI och försämrad överlevnad hos kvinnor utan lymfkörtelmetastasering [99]. I en studie baserad på ett sammanslaget material från de båda randomiserade PORTEC-studierna inkluderande kvinnor med endometrioid endometriecancer i stadium I, var signifikant LVSI den starkaste oberoende riskfaktorn för bäckenrecidiv, distansmetastaser och försämrat overall survival. Extern adjuvant strålbehandling minskade risken för bäckenrecidiv i denna studie [100]. Baserad på denna studie rekommenderas i de europeiska guidelines extern strålbehandling för kvinnor med endometrioid endometriecancer och signifikant LVSI som ej genomgått lymfkörtelstaging [50]. LVSI kan vara en faktor som invägs i bedömningen om en patient som inte genomgått lymkörteldiagnostik ska göra det i en andra seans.

Behandlingsprediktiva faktorer är sådana som kan förutse effekt av behandling. Dessvärre finns i dagsläget få sådana. Tumörens hormonreceptorstatus (östrogen- och gestagenreceptorer) kan ge stöd för hormonell återfallsbehandling. Flera behandlingsprediktiva faktorer förväntas komma enligt pågående studier utgående från den genomiska kategoriseringen av livmoderkroppscancer [101].

12.3 Kirurgi

Minimalinvasiv kirurgi är förstahandsvalet för det stora flertalet kvinnor med livmoderkroppscancer [102]. Undantag utgör kvinnor med kirurgisk eller anestesiologisk kontraindikation till minimalinvasiv kirurgi och kvinnor med misstanke om lokalavancerad eller intraabdominellt spridd cancer. I de senare fallen bör öppen bukkirurgi utföras. Patienter med misstänkt avancerat tumörstatus, samsjuklighet eller performance status som utgör kontraindikation för all typ av kirurgi ska diskuteras på MDK.

Operation av livmoderkroppscancer börjar med en undersökning av hela bukhålan inklusive oment, diafragma, lever, tarmpaket och peritoneum. Resultatet av denna undersökning ska framgå av operationsberättelsen.

Tumörmisstänkta peritoneala förändringar biopseras för fryssnitt. Om det i detta skede föreligger en tidigare okänd intraabdominellt spridd sjukdom bör laparotomi övervägas.

En infracolisk omentresektion alternativt en stor omentbiopsi bör utföras vid icke-endometrioid histologi (dit räknas inte mucinös tumör) och kan övervägas i de fall där tumören visar genomväxt till uterusserosan. Buksköljvätska till cytologi behöver inte tas.

Operationen ska omfatta en total hysterektomi och SOEB. Hysterektomin bör utföras på ett sådant sätt att fria marginaler åstadkoms och radikalitet uppnås.

Operation vid spridd tumör. Vid spridd tumör i bukhålan kan primärkirurgi utföras med målet att uppnå makroskopisk tumörfrihet innefattande makroskopiskt förstorade körtlar [103].

12.3.1 Bevarande av ovarier

Bevarande av ovarier hos premenopausala kvinnor kan övervägas vid EIN eller låggradig livmoderkroppscancer med ytlig myometrieinvasion [104]. Förutsättningen är att ovarierna är av normalt utseende vid transvaginalt ultraljud och peroperativ inspektion. Salpingektomi bör utföras. Stadieindelning med portvaktskörteldiagnostik utförs enligt 12.3.1 även i de fall ovarierna sparas. BRCA1–2-mutation, Lynchs syndrom eller annan relevant ärftlighet för cancer utgör kontraindikation för ovariesparande kirurgi [50].

Vid överraskande fynd av låggradig endometrioid cancer med ytlig invasion efter hysterektomi (vanligtvis på benign indikation) behöver inte normala ovarier avlägsnas. Vid djup myometrieinvasion eller icke-endometrioid histologi tar man ställning till restaging operation och/eller postoperativ onkologisk behandling enligt 12.3.4.

12.3.2 Portvaktskörteldiagnostik

Detektion av portvaktskörtlar vid primärkirurgi av livmoderkroppscancer utan tecken till spridning har flera avgörande fördelar [105]:

- Den preoperativa utredningen förenklas då bedömning av myometrieinvasionsgrad och cervixengagemang (kvalificerat ultraljud eller MR) eller andra preoperativa bedömningar av risk för körtelmetastasering inte längre rutinmässigt behöver utföras.
- Konsekvenserna av en felaktig preoperativ riskgruppering, vilket förekommer i upp till 25 %, elimineras [55, 106, 107].
- Patienter med preoperativt förmodad högrisk livmoderkroppscancer besparas full körtelutrymning. Detta leder till färre perioperativa och lymfatiska komplikationer. Mindre operations- och vårdresurser tas i anspråk [108].
- Med portvaktskörteltekniken identifieras de cirka 5–7 % av preoperativt korrekt bedömda lågriskpatienter som har körtelmetastaser i bäckenet. Dessa patienter kan då erbjudas postoperativ behandling med en potentiellt bättre prognos.
- Säkerheten i patologibedömningen ökar med hjälp av ultrasnittning och immunhistokemi av portvaktskörtlar, vilket leder till att andelen patienter med isolerade paraaortala metastaser minskar.

Kirurgisk teknik

Idealt ska portvaktskörteldiagnostiken ha en hög (≥ 95 %) bilateral detektionsgrad samt en nära 100 % sensitivitet att detektera metastaser i portvaktskörtlar i bäckenet. Detektionen av portvaktskörtlar ska endast obetydligt förlänga operationstiden och inte vara associerad med ökad frekvens av intraoperativa komplikationer. Risken för postoperativa komplikationer från lymfsystemet ska vara betydligt minskad jämfört med full körtelutrymning.

Ur ett centraliseringsperspektiv är en jämförelse av resultaten i de två största prospektiva studierna, SHREC och FIRES, klargörande [109, 110]. I SHREC-studien, där endast 5 ackrediterade högvolymkirurger deltog, var den bilaterala detektionsgraden 95 % och 54/54 patienter med metastaser i bäckenet detekterades korrekt av portvaktskörteldiagnostiken. I FIRES-studien, där kraven på kirurgisk vana var lägre, var den bilaterala detektionsgraden endast 52 % och 4/37 (11 %) patienter med metastaser i bäckenet identifierades inte med portvaktskörteldiagnostik. Motsvarande låga detektionsgrad finner man i en översikt av Holloway et al. där den genomsnittliga bilaterala detektionsgraden endast var cirka 60 % [111].

I FIRES-studien förekom komplikationer associerade med portvaktskörteldiagnostik (uretärskada), medan inga sådana förekom i SHREC-studien. Sammantaget visar detta starkt på vikten av en betydande kirurgisk vana vid införande av portvaktskörteldiagnostik. Detta styrks även av att SHREC-studien visar att patienter med metastaser tenderar att ha en lägre detektionsgrad, varför det är viktigt att körtelstationer i bäckenet undersöks systematiskt för förekomst av makroskopiskt metastassuspekta körtlar. Detta kräver god vana både av retroperitoneal kirurgi och anatomi och att makroskopiskt bedöma körtlar.

Paraaortal metastasering

Portvaktskörteldiagnostikens styrka består således i förmågan att med stor säkerhet utesluta lymfkörtelmetastasering, inkluderande paraaortal metastasering. Det negativa prediktiva värdet bör ligga nära 100 %.

I SHREC-studien (där en komplett paraaortal körtelutrymning till nivå med vänster njurven utfördes efter detektion av portvaktskörtlar) hade 16 % av patienterna med mikrometastaser eller isolerade tumörceller i portvaktskörtlar, paraaortala metastaser, som den enda manifestationen av spridning i bäckenet. Dessa hade utan portvaktskörteldiagnostik betraktats som isolerade paraaortala metastaser. I SHREC-studien var risken för isolerade paraaortala metastaser därför < 1 % av alla patienter (3,5 % av körtelpositiva patienter) medan det i andra studier är rapporterat hos cirka 3 % av alla patienter (15 % av körtelpositiva patienter) [112, 113]: Detta visar också på styrkan hos portvaktskörteldiagnostiken utförd under optimala förutsättningar inkluderande ett väl utvecklat samarbete med patolog.

Patientselektion

En nyligen avslutad studie i Sverige på 423 patienter [114] ger ytterligare underlag för anpassad handläggning baserat på preoperativ histologi utan behov av bedömning av myometrieinvasion. För kvinnor med endometrioid cancer FIGO-grad 1–2 (cirka 2/3 av patienterna) var andelen körtelmetastaser 11,9 % och för gruppen endometrioid cancer FIGO-grad 3 + icke-endometrioid cancer, var motsvarande siffra 29,1 %. Sammantaget rekommenderas att den absoluta majoriteten av livmoderkroppscancerpatienter erbjuds primärkirurgi med samtidig detektion av portvaktskörtlar, utan den tidigare högrisk- och lågriskindelningen, då det är först i denna situation som konceptets alla fördelar uppnås.

Patienter som på grund av ålder eller samsjuklighet inte bedöms vara kandidater för postoperativ onkologisk behandling bör däremot inte genomgå portvaktskörteldiagnostik eller annan körtelutrymning. Patienter med lokalt avancerad eller metastaserad cancer ska också undantas och behandlas i enlighet med detta vårdprogram. Likaledes kan patienter med kirurgisk eller anestesiologisk kontraindikation till minimalinvasiv kirurgi undantas om det inte finns motsvarande metoder för att detektera portvaktskörtlar vid öppen kirurgi. Högt BMI är inte en kontraindikation till portvaktskörtelteknik eller minimalinvasiv teknik, utan bör snarast betraktas som en tilläggsindikation. I det fall det råder tveksamhet bör patienter som uppfyller ett eller flera av ovanstående kriterier diskuteras på MDK avseende omfattning av kirurgi och om patienterna är kandidater för onkologisk efterbehandling.

En studie har visat att cirka 85 % av oselekterade livmoderkroppscancerpatienter är kandidater för portvaktskörteldiagnostik med minimalinvasiv kirurgi. Studien visar också att risken för symtomgivande lymfödem minskar från cirka 20 % till cirka 1 % och risken för lymfcystor i bäckenet minskar från 12 % till 2,5 %, om endast portvaktskörtlar tas bort jämfört med full körtelutrymning [108].

12.3.3 Kirurgisk teknik för att detektera portvaktskörtlar

Omfattningen av lymfbanor (enligt bifogade flödesschema) där portvaktskörtlar ska identifieras baseras endast på preoperativ histologi i två grupper:

- Gruppen ”**endometrioid FIGO-grad 1–2**” där portvaktskörteldiagnostiken endast omfattar de övre parametriebanorna (UPP).
- Gruppen ”**endometrioid FIGO-grad 3, odifferentierad cancer och non-endometrioid cancer**” där portvaktskörteldiagnostiken omfattar såväl de övre som nedre parametriebanorna (UPP + LPP).

Detektion av portvaktskörtlar ska utföras innan hysterektomin och inleds med injektion av 4 x 0,25 ml, 2,5 mg/ml indocyaningrönt (ICG) respektive kl 2-4-8 och 10 i cervix där hälften sprutas submuköst och hälften 1,5 cm in i cervixstromat. Därefter öppnas de presakrala (endast högriskhistologier), pararektala och paravesikala avaskulära spatierna på sådant sätt att de presakrala lymfbanorna och övre lymfovaskulära parametrierna behålls intakta. Därefter bedöms ICG-upptaget i lymfbanor och lymfkörtlar.

Två typer av portvaktskörtlar kan definieras: typ 1 utgörs av en ICG-positiv juxtauterin körtel med en afferent ICG-positiv lymfbana, och typ 2 definieras som en ICG-negativ juxtauterin lymfkörtel med en afferent lymfbana i avsaknad av andra ICG-positiva ipsilaterala körtlar längs respektive UPP- och LPP-lymfbanorna. I tillägg ska makroskopiskt misstänkta körtlar oavsett ovanstående alltid avlägsnas.

I avsaknad av portvaktskörtlar typ 1–2 definierade enligt ovan kan lymfkörtlar på anatomiskt typiska lokalisationer ”portvaktskörtelanatomi” tas. Se algoritm.

”Portvaktskörtelanatomi” kan bara definieras längs UPP och ska omfatta såväl interiliakala körtlar som proximala obturatoriuskörtlar. Se figur 1.

I avsaknad av portvaktskörtlar typ 1–2 längs LPP utförs en full presakral körtelutrymning, då typiska lokalisationer inte kan definieras i detta område på grund av variation i lokalisation och sido- och överkorsning [115, 116].

Samtliga portvaktskörtlar ska genomgå ultrasnittning och immunhistokemi.

Godkänd portvaktskörteldetektion

För att betraktas som en fullgod ersättning för en körtelutrymning i bäckenet ska bilateralt minst 1 portvaktskörtel typ 1–2 eller minst 2 ”portvaktskörtelanatomi” detekteras längs UPP och minst 1 portvaktskörtel typ 1–2 eller ”portvaktskörtelanatomi” längs LPP, det sistnämnda då körtelutbytet längs LPP varierar.

Figure 1

Typical positions and distributions of sentinel lymph nodes (all = ICG pos SLN, and metastatic = SLN+) in 423 women with a preoperatively presumed uterine stage I-II, FIGO grade 1-2 endometrioid, (n=275) or FIGO grade 3 endometrioid and non-endometrioid, (n=148) histology following a cervical injection of ICG as tracer.

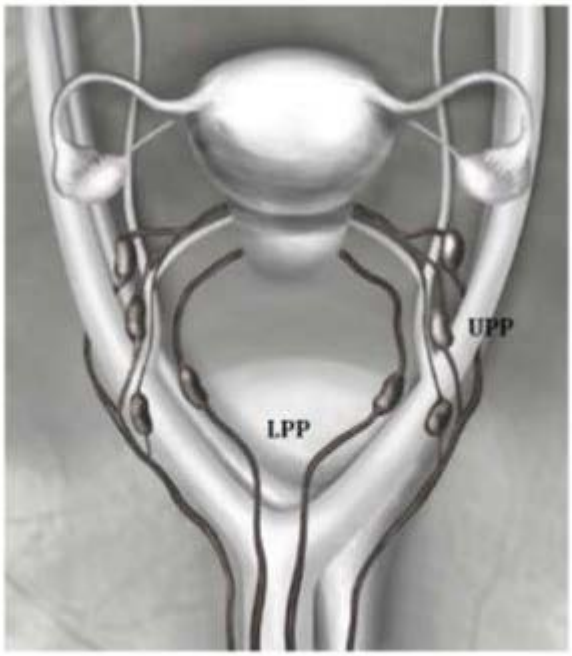
Left external iliac area:
ICG pos SLN: 85,5%
SLN+: 21.0%

Left obturator area:
ICG pos SLN: 59,1%
SLN+: 20.4%

Left common iliac area:
ICG pos SLN: 10.2%
SLN+: 1.3%

Left presacral area:
ICG pos SLN: 45,1%
SLN+: 5.7%

Left parametria**
SLN: 17.0%
SLN+: 2.5%



Right external iliac area:
ICG pos SLN: 78.0 %
SLN+: 14.6%

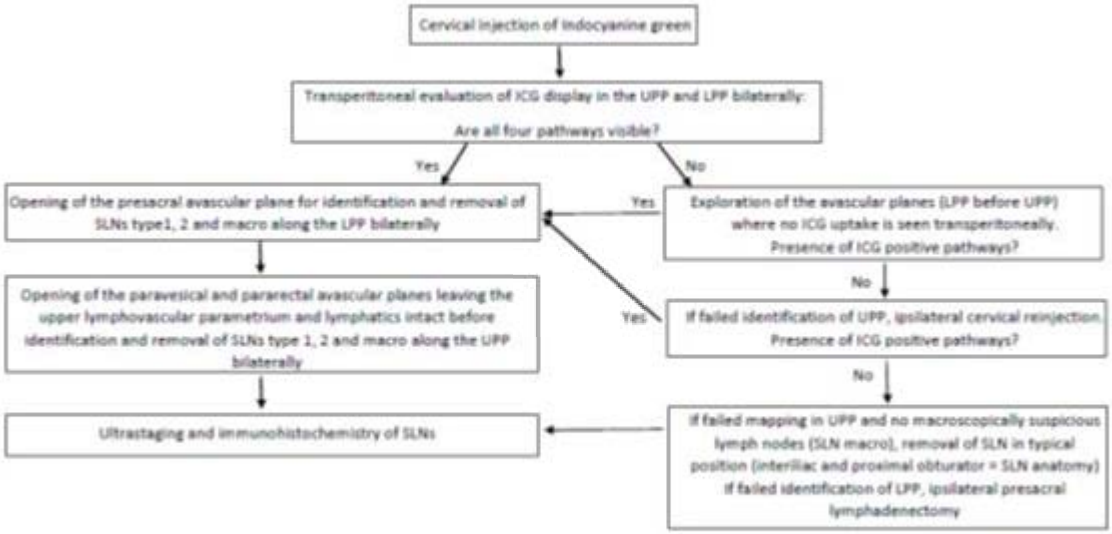
Right obturator area:
ICG pos SLN: 64,3%
SLN+: 21.7%

Right common iliac area:
ICG pos SLN: 11,8%
SLN+: 1.9%

Right presacral area:
ICG pos SLN: 54,6%
SLN+: 8.2%

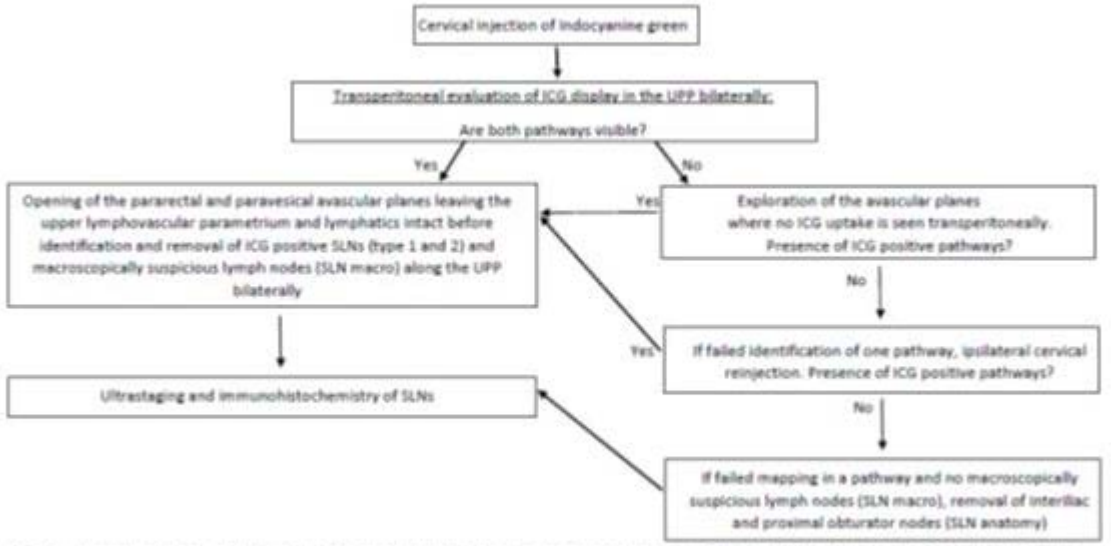
Right parametria**
SLN: 20.8%
SLN+: 3.8%

Surgical algorithm for identification of sentinel lymph nodes (SLN) in women with FIGO grade 3 or non-endometrioid endometrial cancer



UPP = Upper paracervical pathway, LPP = Lower paracervical pathway. SLN type 1: ICG positive juxtauterine colored lymph node in each pathway. SLN type 2: ICG negative lymph node closest to the uterus with a clear afferent lymph vessel in the absence of ipsilateral colored nodes. SLN macro: any macroscopically suspicious lymph node. SLN anatomy: interiliac and proximal obturator node if failed mapping in UPP and no macroscopically suspicious lymph nodes (SLN macro) are seen.

Surgical algorithm for identification of sentinel lymph nodes (SLNs) in women with Figo grade 1-2 endometrial cancer



UPP = Upper paracervical pathway. SLN type 1: ICG positive juxtauterine colored lymph node in each pathway. SLN type 2: ICG negative lymph node closest to the uterus with a clear afferent lymph vessel in the absence of ipsilateral colored nodes. SLN macro: any macroscopically suspicious lymph node. SLN anatomy: Lymph node in typical position for SLN (interiliac and proximal obturator) if failed mapping in UPP and no macroscopically suspicious lymph nodes (SLN macro) are seen.

Figure 2 Surgical algorithm Figo 1 2 1



Figure 3 Surgical algorithm Figo 3 no

Undantag från portvaktskörteldiagnostik

Portvaktskörteldiagnostik bör erbjudas alla kvinnor med tidig livmoderkroppscancer enligt ovan. I ett övergångsskede kan dock logistiska och andra skäl göra att metoden inte kan tillämpas fullt ut i alla regioner. I dessa fall bör denna algoritm tillämpas:

Patienter med något av följande kriterier remitteras till universitetssjukhus för primärkirurgi med portvaktskörtelteknik:

- höggradig endometrioid histologi (grad 3)
- icke-endometrioid livmoderkroppscancer
- stark misstanke om djupväxt (> 50 %) i myometriet eller infiltration i cervix
- de kvinnor som efter information önskar remittering för portvaktskörteldiagnostik.

Patienter som uppfyller följande kriterier kan opereras av tumörkirurg med hysterektomi och SOEB enligt ovanstående kirurgiska principer, dock utan portvaktskörteldiagnostik:

- låggradig endometrioid histologi (grad 1–2)
- ingen misstanke om djupväxt i myometriet eller infiltration i cervixstroma vid kvalificerat ultraljud eller MR-undersökning.

12.3.3.1 Restaging kirurgi

Behov av restaging kan uppstå vid överraskande fynd av livmoderkroppscancer efter hysterektomi eller vid överraskande histopatologiska fynd efter operation med enbart hysterektomi +/- SOEB p.g.a. tidig låggradig livmoderkroppscancer eller EIN.

Restaging vid livmoderkroppscancer ska utföras på universitetsklinik och i första hand med minimalinvasiv kirurgi.

I de fall portvaktskörteldiagnostik inte har utförts vid primärkirurgi eller då livmoderkroppscancern är ett överraskningsfynd bör restaging utföras i följande fall:

- icke-endometrioid adenokarcinom
- endometrioid adenokarcinom med någon av följande riskfaktorer: invasion i cervixstroma, myometrieinvasion > 50 %, höggradig tumör (grad 3)
- vid avsaknad av lymfovaskulär invasion kan man vid endometrioid histologi och endast en riskfaktor välja att avstå körteldiagnostik.

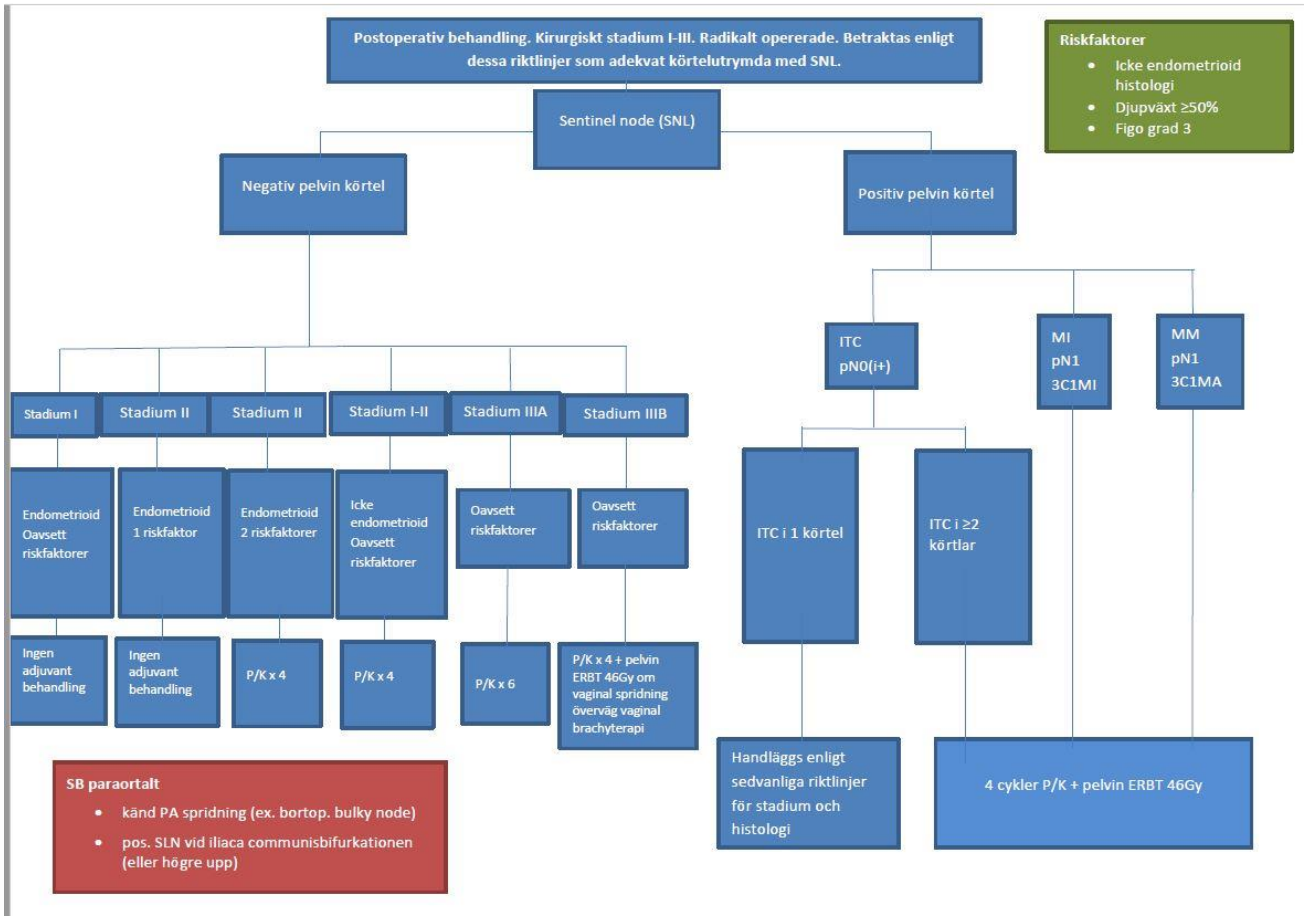
Som alternativ till full pelvin körtelutrymning kan portvaktskörteldiagnostik (inklusive ultrastaging) utföras med ”anatomisk portvaktskörtelteknik” vid övre banor (UPP) för endometrioid FIGO-grad 1–2 och vid portvaktskörtelprovtagning från övre och nedre lymfatiska banor vid endometrioid FIGO-grad 3 eller icke-endometrioid histologi (se Kirurgisk teknik för att detektera portvaktskörtlar 12.3.2).

12.3.4 Fertilitetsbevarande handläggning

Livmoderkroppscancer är ovanligt hos premenopausala kvinnor, endast 4 % är under 40 år [117]. Livmoderbevarande behandling i fertilitetssyfte är möjlig för hyperplasi med atypi eller EIN och högt differentierad endometrioid cancer utan myometrieinfiltration [50]. Den histopatologiska diagnosen ska bekräftas med hysteroskopi eller fraktionerad abrasio och granskas av referenspatolog. MRT ska utföras för att utesluta myometrieinvasion. Det ska inte finnas tecken till extrauterin sjukdom, dvs. inga förstorade lymfkörtlar eller ovariella förändringar. Portvaktskörteldiagnostik bör övervägas. Behandling med hög dos peroralt gestagen medroxyprogesteronacetat (400–600 mg/d) (Provera) eller megestrolacetat (160–320 mg/d). Alternativ behandling kan vara GnRH-analog i kombination med hormonspiral (LNG_IUD). Enbart hormonspiral som behandling har troligen inte tillräcklig terapeutisk effekt. Effekt av behandlingen utvärderas med förnyad endometriebiopsi eller fraktionerad abrasio och MRT efter 6 månader. Ca 75 % svarar på behandlingen men återfallsrisken är stor (30–40 %). Chansen till barn efter behandling rapporteras till 28 % men 39 % med hjälp av assisterad reproduktion [118]. Kontakt med reproduktionsmedicinskt centrum ska ske i ett inledande behandlingsskede för att bedöma och optimera patientens förutsättningar för, och typ av, sannolika reproduktionsfrämjande åtgärder. Överviktiga patienter bör ges råd och hjälp till nödvändig viktnedgång. Försök att uppnå graviditet bör påbörjas så snart som möjligt efter avslutad gestagenbehandling. Underhållsbehandling med gestagen bör övervägas i de undantagsfall patienten önskar vänta med graviditet. Uppnås inte graviditet trots försök, rekommenderas histologisk kontroll av endometriet minst var 6:e månad. Om graviditet inte uppnåtts på ett år (vanligen med reproduktionsfrämjande åtgärder), bör nytt samråd ske mellan patienten, ansvarig tumörkirurg och reproduktionsmedicinsk specialist.

I de fall fertilitetssparande behandling övervägs så ska patienten vara välinformerad om att det är ett avsteg från rekommenderad behandling, och att hysterektomi rekommenderas efter uppnådd graviditet eller när fertilitetsönskemål inte längre kvarstår eller är rimliga. Vid utebliven effekt av behandling inom 6 månader eller progress under behandling, rekommenderas definitivbehandling med operation enligt rekommendationerna i detta vårdprogram.

12.4 Onkologisk behandling



12.4.1 Primär läkemedelsbehandling

12.4.1.1 Cytostatikabehandling

Cisplatin, karboplatin, doxorubicin och paklitaxel har alla uppvisat aktivitet i ett flertal fas II-studier. I en fas III-studie 2004 påvisades att kombinationen cisplatin, doxorubicin och paklitaxel gav en högre total överlevnad (OS) än kombinationen cisplatin och doxorubicin men till priset av oacceptabel toxicitet [119]. I en senare studie presenterade Miller et al. på ASCO 2012 att kombinationen karboplatin och paklitaxel (KarPak) inte var sämre än trippelbehandlingen [120]. KarPak betraktas som första linjens behandling vid livmoderkroppscancer.

12.4.1.2 Preoperativ cytostatikabehandling (NACT)

Vid spridd äggstockscancer har man ofta god effekt av cytostatika i syfte att krympa tumören inför kirurgi, varför man tänkt att motsvarande skulle kunna gälla för livmoderkroppscancer. Inga randomiserade studier finns vid livmoderkroppscancer, men mindre retrospektiva studier talar för en sämre effekt än vid äggstockscancer. I ett par nyare studier kunde dock 40–60 % genomgå fördröjd primärkirurgi efter NACT [121, 122]. I dagsläget finns dock inte tillräcklig evidens för att rekommendera NACT.

12.4.1.3 Förebyggande (postoperativ) cytostatikabehandling

Ett flertal studier har utförts för att klargöra om cytostatika ger en förlängd överlevnad i ett postoperativt skede, men många har inkluderat patienter med både hög och låg risk, ofta i kombination med strålbehandling i ena eller båda armarna, och de flesta har varit negativa.

Vid tumörsjukdom begränsad till uterus (stadium I–II) saknas idag evidens för nytta av förebyggande cytostatikabehandling. ENGOT EN 2-studien inkluderade patienter med högriskhistologi stadium I–II där man randomiserade till KarPak x 6 eller enbart kontroller. Inklusionen är avslutad men uppföljningsfasen pågår. Den enda studie med relativt stor andel i tidigt stadium som visat fördel för tillägg av cytostatika är en randomiserad studie som inkluderade patienter med stadium I–II samt med positiv buksköljvätska (då klassificerat som stadium IIIA) med i huvudsak högriskhistologi. Patienterna fick postoperativ extern strålbehandling +/- vaginal brachyterapi och randomiserades till 4 kurer cytostatika (växlande regimer, i början mest cisplatin/doxorubicin och senare KarPak) eller ingen ytterligare behandling. Man fann att de som fått tillägg av cytostatika hade en signifikant längre progressionsfri överlevnad [123]. När dessa data poolades med en italiensk studie med liknande design kunde även en signifikant förlängd cancerspecifik överlevnad och en trend till förbättrad totalöverlevnad (p = 0,7) konstateras i gruppen som fått postoperativa cytostatika. [124].

Internationellt växlar det hur gruppen stadium I–II med icke-endometrioid histologi behandlas i brist på bra evidens. I många länder inklusive Sverige ges förebyggande cytostatikabehandling med KarPak, hos oss 4 cykler i avvaktan på resultatet från ENGOT EN 2-studien. Även stadium II med 2 eller fler riskfaktorer rekommenderas denna behandling.

Seröst endometrialt intraepitelialt karcinom (SEIC) är en prekursor till serös livmoderkroppscancer. I de flesta fall uppkommer de i endometriepolyper och växer vanligtvis inte in i myometriet. De bör opereras som en serös livmoderkroppscancer. Om SEIC är ett postoperativt fynd bör patienten genomgå restaging som en serös livmoderkroppscancer. Rekommendationen är i dagsläget att avstå från förebyggande behandling [46]. De bör dock följas som livmoderkroppscancer, eftersom återfallsrisken är 12,5–40 % [43-45].

12.4.1.4 Cytostatikabehandling vid avancerad sjukdom

Vid mer avancerad tumörsjukdom (stadium III–IV), oavsett om patienten är radikalt opererad eller inte, är evidensen för nytta av förebyggande cytostatikabehandling starkare.

I en Cochranerapport publicerad 2014 konkluderar man att postoperativ cytostatikabehandling tycks öka den progressionsfria överlevnaden (PFS) med ca 25 % jämfört med postoperativ strålbehandling vid stadium III och IV. Data för OS var inte mogna [125, 126].

I den randomiserade fas III multicenterstudien PORTEC 3, publicerad 2019, inkluderades 660 kvinnor med livmoderkroppscancer stadium I–III (högriskfaktorer i stadium I). De fick strålbehandling mot bäckenet 48,6 Gy och randomiserades till endera ingen ytterligare behandling eller tillägg av 2 cykler cisplatin under strålbehandlingen följt av 4 cykler KarPak. I en 5 års ”post hoc” analys fann man både ökad PFS (7 %, p = 0,016) och OS (5 %, p = 0,034) vid tillägg av cytostatika. Den största effekten såg man vid stadium III och för serös histologi. Vid återfall var fjärrmetastaser vanligast i båda grupperna och medianöverlevnaden endast 1,4 år. Biverkningarna var likartade i båda armarna men med mer neuropatier hos dem som fått cytostatika [127].

I GOG 258, också publicerad 2019 och även den en randomiserad fas III multicenterstudie, randomiserades 736 kvinnor med livmoderkroppscancer stadium III och IVA (75 % IIIC) till att postoperativt få antingen enbart cytostatika eller kombinerad cytostatika- och strålbehandling. I

cytostatikaarmen fick patienterna Kar(AUC6)/Pak x 6. I kombinationsarmen gavs strålbehandling mot bäckenet 45 Gy med 2 cykler cisplatin följt av Kar (AUC 5-6) / Pak x 4 med benmärgsstöd. Bara 75 % klarade att få de 4 cyklerna KarPak. Som förväntat såg man fler lokala återfall i bäckenet och vagina hos dem som inte strålbehandlats. Samtidigt noterades högre förekomst av distansåterfall i kombinationsarmen. Man fann ingen skillnad i PFS mellan armarna. Data på totalöverlevnad är inte mogna än [128]. I båda studierna rekommenderas fortsatt användande av strålbehandlingsmodaliteten.

I Sverige har vi valt att ge kombinationen cytostatika och strålbehandling i första hand till patienter med känd körtelspridning, dvs. stadium IIIC, samt vid lokal spridning till vagina eller parametrier, stadium IIIB. Patienterna får KarPak x 4 följt av strålbehandling mot bäckenet 45–46 Gy.

Vid portvaktskörteldiagnostik får man mer detaljerat svar på spridning i lymfkörtlar i bäckenet i form av makrometastaser, mikrometastaser och isolerade tumörceller (ITC) jämfört med traditionell lymfkörtelutrymning. Patienter med makro- och mikrometastaser stadieindelas och behandlas som stadium IIIC, medan ITC inte påverkar stadieindelningen men noteras med N0(i+) efter. Evidens för hur patienter med ITC ska behandlas saknas, de fåtaliga studier som adresserar frågan har pekat på en god prognos men samtidigt har de flesta fått postoperativ behandling [129-131]. Vi har då valt att rekommendera att patienter med ITC i en körtel behandlas efter övriga riskfaktorer, medan patienter med ITC i 2 eller flera körtlar betraktas som en mer spridd sjukdom och rekommenderas behandling som stadium IIIC i avvaktan på mer evidens.

Patienter med spridning till äggstockar eller annan spridning utanför uterus får i första hand 6 cykler KarPak.

12.4.2 Målriktad behandling

Till skillnad mot cytostatikabehandling, som är en generell behandling som påverkar snabbväxande celler, riktar sig målriktad behandling mot ett specifikt mål i cellen. Den mest beprövade målriktade behandlingen vid metastaserande livmoderkroppscancer är hormonbehandling.

12.4.2.1 Hormonbehandling

12.4.2.1.1 Förebyggande (postoperativ) hormonbehandling

Det finns ingen evidens för nytta av förebyggande hormonbehandling vid livmoderkroppscancer till skillnad från exempelvis bröstcancer. I en Cochraneanalys från 2014 baserad på 7 studier med totalt 4 375 patienter fann man inga belägg för att postoperativ gestagenbehandling efter primär kirurgi förhindrar eller fördröjer återfall. Det sågs ingen överlevnadsvinst jämfört med enbart opererade patienter [132].

12.4.2.1.2 Behandling vid avancerad sjukdom

Se under Behandling av återfall, 13.3.2.1 Hormonbehandling.

12.4.2.2 Angiogeneshämmare

Angiogeneshämmare i postoperativ situation bör bara ges inom ramen för kliniska studier.

I övrigt se Behandling av återfall, 13.3.2.2 Angiogeneshämmare.

12.4.2.3 Immunterapi

Immunterapi i postoperativ situation bör bara ges inom ramen för kliniska studier.

I övrigt se under Behandling av återfall, 13.3.2.3 Immunterapi.

12.4.2.4 Övriga

Se under Behandling av återfall, 13.3.2.4 Övriga läkemedel.

12.4.3 Strålbehandling

12.4.3.1 Primär extern strålbehandling (ERT)

Primär ERT kan ges, som enda behandling, i palliativt syfte till patienter som av någon anledning inte opererats och där annan behandling inte bedöms lämplig, exempelvis i dosen 4 Gy x 5–7 eller 3 Gy x 10.

12.4.3.2 Primär intrauterin brachyterapi

Intrauterin brachyterapi är ett alternativ till kirurgi för patienter i kliniskt stadium I–II med hög operationsrisk till följd av samsjuklighet. Behandlingen anses vara kurativ i 70–80 % av fallen [133-135].

Dosplanering bör ske med hjälp av DT- eller MRT-bilder tagna med applikatorerna på plats. HR-CTV inritas som hela uterusvolymen. Enligt rekommendationer från GEC ESTRO [136] kan HDR-brachyterapi ges med dosen 6 x 7 Gy till HR-CTV. Enligt NCCN:s rekommendationer bör patienten få en total dos (EQD2) > 48 Gy till uterus, cervix och 1–2 cm av vagina när endast brachyterapi används [137].

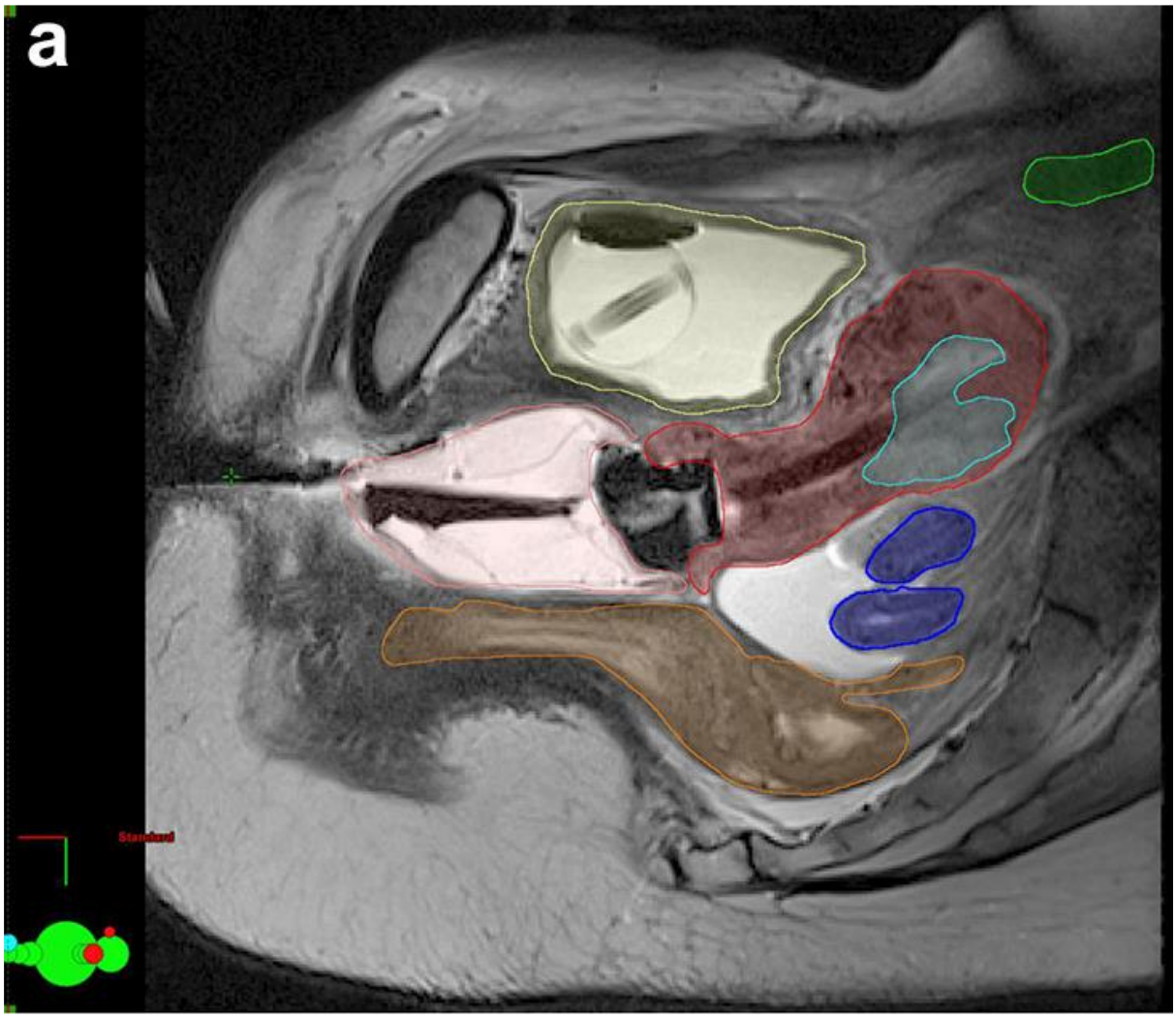


Fig. 1. Contouring for medically inoperable endometrial cancer using intraoperative magnetic resonance imaging (MRI) or computer tomography (CT). (a) Sagittal slices of T2-weighted MRI showing gross tumor volume (light blue) and clinical target volume including uterus, cervix, and upper vagina (red) with adjacent sigmoid colon (dark blue), rectum (orange), bowel (green), and bladder (yellow) [137].

12.4.3.3 Förebyggande (postoperativ) extern strålbehandling (ERT)

Förebyggande postoperativ ERT har används i syfte att minska risken för lokala körtelåterfall i bäckenet och vaginala metastaser [138]. Ett flertal randomiserade studier har dock samstämmigt visat att strålbehandlingen minskar risken för lokala återfall men inte påverkar 5-årsöverlevnaden i stadium I–II [138-141], varför man nu avstår strålbehandling i denna grupp.

I de befintliga och förslagen till uppdaterade ESGO-ESTRO-ESP:s riktlinjer för stadium IIIB–IIIC rekommenderas postoperativ behandling med cytostatika och strålbehandling mot bäckenet.

Trots att evidensen för överlevnadsvinst vid postoperativ strålbehandling i stadium III är bristfällig, minskar risken för lokala återfall (GOG 258). Vid redan konstaterad lokal spridning förväntas en större andel lokala återfall jämfört med stadium I–II. Därför rekommenderas fortfarande postoperativ ERT vid stadium IIIB och IIIC. Vid ERT mot pelvina lymfkörtelstationer och tumörbädd rekommenderas behandling med 1,8–2 Gy/fraktion till en slutdos av 45–46 Gy.

I en studie av Aloisi et al. (2018) [129] på sammanlagt 207 patienter med positiv portvaktskörtel kunde man visa att risken för återfall var 37,5 % hos de 8 patienter som fått både pelvin och paraaortal strålbehandling, jämfört med 30 % risk i hela gruppen (varav 95 stycken fick pelvin strålbehandling + cytostatika) [129]. Av de 8 som fick paraaortal strålbehandling, drabbades 3 patienter av återfall där spridningen var till fjärrlokaler, inte paraaortalt. Därför vet man ännu idag inte om paraaortal strålbehandling minskar risken för paraaortala återfall. Med stöd av Abu Rustums studier [129, 131] rekommenderas idag att man avstår från paraaortal strålbehandling vid fynd av positiv portvaktskörtel på de vanligaste stationerna i obturatoriuslogen och vid iliaca externa och interna. Man anser att man kan lämna det paraaortala området obehandlat då risken för återfall ännu inte har visat sig vara större för patienter som inte har fått paraaortal strålbehandling. Då återfallen oftast uppkommer som fjärrmetastaser antas att spridningen sker hematogent och behandlingen föreslås i första hand av Abu Rustum och hans forskargrupp vara cytostatika [129, 131].

Förekomst av isolerade paraaortala körtelmetastaser är ovanligt. Däremot är paraaortala körtelmetastaser oftast en del i en i övrigt spridd sjukdom där cytostatikabehandling förmodas göra störst nytta. Sammanfattningsvis förordas paraaortal strålbehandling endast i utvalda fall. Paraaortalt strålfält övervägs vid känd paraaortal spridning (t.ex. bortopererad paraaortal makrometastas, bulky nodes paraaortalt) [129].

12.4.3.4 Planering av förebyggande postoperativ ERT

Enligt gemensamma riktlinjer från RTOG, NCIC och ESTRO [142] vid förebyggande postoperativ strålbehandling av livmoderkroppscancer med IMRT/VMAT-teknik bör följande ingå i CTV:

- Lymfkörtelstationerna vid iliaca communis, interna och externa. Inkluderande av misstänkta lymfkörtlar, lymfocele och ev. clips.
- Strålfältets övre gräns går strax nedom disken L4/L5.
- CTV modifieras så att doser till skelettstrukturer, muskler, blåsa och tarm minimeras.
- Vid stadium III ska presakrala lymfkörtlar inkluderas.

Targetområde	Targetdefinition
Övre gräns – iliaca communis körtlar	Från 7 mm nedom L4/L5 ned till bifurkationen av a. iliaca communis, sedan till a. iliaca externa och interna. 7 mm marginal. Förläng bakre och laterala gränsen till psoasmuskeln och kotkroppen. CTV ska också omfatta ett 1–1,5 cm brett mjukdelsområde anteriort om kotkroppen i medellinjen (ovan a. iliaca communis bifurkation).
Iliaca externa körtlar	Från bifurkationsnivå av a. iliaca communis utefter till nivå med kraniala delen av caput femoris (då a. iliaca externa blir a. femoralis). 7 mm marginal.
Iliaca interna körtlar	Från bifurkationsnivå av a. iliaca communis, inkluderande dess grenar (obturatorius och hypogastricus) ned till paravaginal vävnad i nivå med vaginaltoppen. 7 mm marginal. I nivå med vaginaltoppen syns kärlen sämre, bakre gräns m. piriformis. Lateral gräns bäckenvägg.
Övre vagina	Från vaginaltoppen ned till 3 cm distal alt. 1 cm ovan nedre begränsningen av foramen obturatorium (det som är mest distalt). CTV kan överlappa blåsa och

	rektum i medellinjen för att behålla minst 1,5 cm avstånd mellan främre och bakre CTV-gräns.
Parametrier/paravaginal vävnad	Från vaginaltoppen till mediala kanten av m. obturatorius interna/ramus ischii bilateralt. Bilda ”brygga” mellan iliaca interna-fälten med 0,5 cm marginal som kan sträcka sig in till perivesikulärt eller perirektalt fett.
Presakrala körtlar	Anteriort om S1- och S2-området (nedre gränsen S2 alt. då m. piriformis syns väl). Rita 1,5 cm band över främre sakrum. Täck hela mesorektala området.
Paraaortala körtlar	CTV ska innefatta området från aortabifurkation till njurkärl, vilket oftast innebär att kraniala begränsningen ligger i höjd med L1–L2. CTV är kärlen med 7 mm marginal.

12.4.3.5 Förebyggande postoperativ vaginal strålbehandling (VBT)

Postoperativ vaginal brachyterapi (VBT) har i studier visat sig förebygga isolerade vaginala återfall lika bra som extern strålbehandling men med mindre biverkningar. Dock har man inte kunnat påvisa någon förbättring av den totala överlevnaden [143]. VBT kan övervägas vid vissa tillfällen, t.ex. vid icke-fria resektionsränder. Behandlingen rekommenderas att starta inom 6–8 veckor postoperativt. Dosen ska ges till övre 2/3 delar av vagina med 0,5 cm dosspecifikationsdjup från vaginalytan. När den vaginala brachyterapin ges som singelbehandling är den rekommenderade dosen 3 Gy x 6. Vid kombinationsbehandling med ERT är den rekommenderade dosen 2,5 Gy x 4 eller 5 Gy x 2.

För närvarande rekommenderar vi endast VBT till patienter med snäva eller icke-fria resektionsränder. Tidigare given VBT kan ge upphov till svårigheter att ge kurativt syftande strålbehandling i ett senare skede om det skulle behövas.

KAPITEL 13

Behandling av återfall

Rekommendationer

- Återfall bör, så långt möjligt, verifieras histopatologiskt eller åtminstone cytologiskt.
- Vid återfall bör man i första hand utreda om kurativt syftande kirurgi eller strålbehandling är möjlig. Vid lokalt återfall kan strålbehandling vara kurativt.
- Hormonreceptorbestämning bör om möjligt göras på prov från återfallsvävnad, i annat fall på primärtumören.
- Vid återfall bör remiss skickas till patologen för MSI-analys på primärtumör eller om tillgång till preparat i återfallssituationen finns.
- Cytostatikabehandling och hormonbehandling betraktas i första hand som palliativ behandling. (+++)
- Som första linjens cytostatikabehandling föreslås karboplatin (AUC 5) och paklitaxel (175 mg/m^2) (+++). Om patienten tidigare fått denna behandling i postoperativ situation och det gått minst 6 månader sedan dess kan man överväga att på nytt ge denna behandling.
- I andra linjen kan man överväga liposomalt doxorubicin (40 mg/m^2) (+).
- Utöver dessa två linjers cytostatikabehandling finns ingen god evidens för nytta av ytterligare cytostatikabehandling, men kliniskt ser man ofta effekt av veckovis paklitaxel (80 mg/m^2) (+).
- Hormonbehandling kan framför allt vara av nytta vid högt differentierade hormonreceptorpositiva tumörer (+)
- Palliativ strålbehandling är i många fall effektiv (++)

Alla återfall bör om möjligt verifieras cytologiskt eller histopatologiskt.

Vid återfall bör remiss skickas till patologen för MSI-analys på primärtumör eller om tillgång till preparat i återfallssituationen finns, inför ställningstagande till eventuell målriktad behandling. Vid tecken till MSI bör patienten remitteras till en ärftlighetsmottagning.

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

Den vanligaste återfallslokalen är i vaginaltoppen.

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

Samtliga patienter med första återfall bör diskuteras vid MDK.

13.1 Bilddiagnostik

Vid misstanke om lokalt återfall i vaginaltoppen görs TVU eller MRT. DT kan inte utesluta lokala återfall, men kan ge information om tillkomna patologiska lymfkörtlar eller återfall med andra lokalisationer. PET-DT kan ha ett värde vid recidiverande sjukdom [81, 144, 145]. Ett par singelcenter-studier har visat att PET-DT har en högre diagnostisk tillförlitlighet än enbart PET eller DT i denna situation [81, 144]. Det stöds också av Bollinenis metaanalys, som rapporterar en excellent accuracy (AUC 0,97) för att detektera återfall.

Med ultraljudsvägledning kan man utföra riktad mellannålsbiopsi att konfirmera misstanke om återfall. Vid svårtillgängliga lesioner kan DT-vägledd punktion vara ett alternativ.

13.2 Kirurgi

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

Isolerade återfall diskuteras på MDK för ställningstagande till kirurgi eller strålbehandling beroende på lokalisation.

För ett mycket litet antal patienter med isolerade centrala bäckenåterfall i strålbehandlat område kan man överväga kurativt syftande exenteration. Denna operation är förknippad med betydande sjuklighet och ändå dålig överlevnad [146-149].

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

13.3 Läkemedelsbehandling

13.3.1 Cytostatikabehandling

Trots avsaknad av stöd i randomiserade fas III-studier är kombinationen KarPak den mest använda första linjens cytostatikabehandling för livmoderkroppscancer även vid recidiverande sjukdom och anses vara tämligen väl tolererad [120, 126].

God evidens för val av andra linjens behandling saknas.

Majoriteten av genomförda studier är små och inte nygjorda [150, 151]. Man vet sedan tidigare att antracykliner har effekt vid livmoderkroppscancer och de prövas därför ofta i andra linjen. P.g.a. lindrigare biverkningsprofil väljs ofta liposomalt doxorubicin i dosen 40 mg/m^2 var 4:e vecka [152]. Även taxaner förefaller ha viss effekt vid recidiverande livmoderkroppscancer, även om det vetenskapliga stödet är svagt. I studieform har paklitaxel i dosen 175–200 mg/m^2 var 3:e vecka utvärderats [153]. Kliniskt finns det viss erfarenhet av att administrera paklitaxel 80 mg/m^2 veckovis, med lindrigare toxicitetsprofil än vid 3-veckorsintervall.

Ett flertal retrospektiva studier har utvärderat effekten av platinuminnehållande cytostatika vid återfall hos patienter som tidigare fått platinum i postoperativ situation [154, 155]. Även om studierna är små är resultaten positiva, med upp till 65 % respons hos patienter där det förflutit > 6 månader från avslutande av primärbehandling.

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 idag kan ligga till grund för en rekommendation.

13.3.2 Målriktad behandling

13.3.2.1 Hormonbehandling

Hormonbehandling kan vara ett alternativ till kvinnor med avancerad sjukdom, vid såväl primärinsjuknande som återfall, där kurativ behandling inte är möjlig. Evidensen är i första hand empirisk. I en Cochraneanalys från 2010, omfattande fem randomiserade studier med hormonbehandling till totalt 542 patienter med avancerad eller recidiverande livmoderkroppscancer, sågs ingen skillnad i OS eller PFS med högdos gestagen eller i kombination med annan behandling. Författarna påpekar dock att antalet patienter i de inkluderade studierna är för få för att signifikanta skillnader ska kunna påvisas. Gestagenbehandling i form av medroxiprogesteronacetat (MPA) 200 mg/dag bedömdes ha något bättre effekt i termer av progressionsfri och total överlevnad, jämfört med behandling i den högre dosen 1 000 mg/dag [156].

Även om det vetenskapliga stödet är begränsat så finns det god klinisk erfarenhet av att använda hormonbehandling vid avancerad sjukdom. Behandlingen kan övervägas främst vid endometrioid histologisk typ, FIGO-grad 1–2, särskilt vid hormonreceptorpositiv sjukdom. Sensitivitet och prediktivt värde av receptorfärgningar varierar dock, och därmed informationsvärdet av receptorfärgning jämfört med enbart FIGO-grad. Ca 10 % av de hormonreceptornegativa tumörerna kan ändå ha effekt av hormonbehandling [157]. Lämplig dos är då MPA 160–200 mg/dag peroralt. Högre doser MPA förbättrar inte överlevnaden, men ger mer biverkningar såsom tromboser [156, 158].

I utvalda fall kan levonorgestralspiraler användas som palliativ behandling till patienter med inoperabel livmoderkroppscancer. Det vetenskapliga stödet för denna behandling är ytterst begränsat, men det finns viss klinisk erfarenhet av att det kan fungera väl.

Selektiva östrogenreceptormodulatorer inklusive tamoxifen som singelbehandling har sämre evidens. Tamoxifen kan prövas peroralt 20–40 mg dagligen. Däremot finns det visst stöd från små prospektiva studier att sekventiell behandling med gestagener och tamoxifen fungerar lika bra som singelbehandling med gestagener [159-161].

Aromatashämmare har utvärderats i små fas II-studier omfattande patienter med primärt avancerad eller recidiverande livmoderkroppscancer. Sammanfattningsvis är aromatashämmare väl tolerabla, men har mycket begränsad effekt som enda behandling och kan därför inte rekommenderas [162, 163].

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

13.3.2.2 Angiogeneshämmare

Angiogeneshämmare bör bara ges inom ramen för kliniska studier vid avancerad och recidiverande livmoderkroppscancer.

Resultaten inväntas från den randomiserade fas II-studien ENGOT-EN1/FANDANGO (NCT02730416), som utvärderar tillägget av angiogeneshämmaren nintedanib till KarPak

postoperativt vid stadium IIIC:2–IV eller vid recidiverande sjukdom. Studien är stängd för inklusion. Primär end-point är PFS.

Bevacizumab är inte godkänt på indikationen livmoderkroppscancer i Sverige eller av EMA.

Bevacizumab som singelbehandling vid recidiverande eller persisterande avancerad sjukdom efter behandling med en eller två cytostatikaregimer +/- strålbehandling har utvärderats i en fas II-studie. Av 52 patienter sågs komplett eller partiell respons hos sju patienter med en overall response rate (ORR) på 13,5 %. I den studien var 40,4 % (21/52) av patienterna progressionsfria efter 6 månader [164].

I en liten fas II-studie på 15 patienter studerades tillägg av bevacizumab till KarPak följt av underhållsbehandling med singel bevacizumab till totalt 16 cykler vid primärt avancerad eller recidiverande livmoderkroppscancer. Här var 14 av 15 patienter progressionsfria efter 6 månader och median PFS var 18 månader. ORR var 73 % [165].

De positiva data man såg i de två ovan nämnda studierna har dock inte kunnat bekräftas i större randomiserade studier. Den randomiserade fas II-studien MITO-END-2 omfattade 108 patienter med primär livmoderkroppscancer stadium III–IV eller recidiverande sjukdom. Patienterna randomiserades till KarPak x 6–8 +/- bevacizumab 15 mg/kg, där bevacizumab gavs som tillägg till cytostatika följt av underhållsbehandling. PFS ökade från 10,5 till 13,7 månader och OS från 29,9 till 40,0 månader i bevacizumabgruppen, men inga av resultaten var statistiskt signifikanta [166].

En större randomiserad fas II-studie omfattande 349 patienter med primär livmoderkroppscancer stadium III–IV eller recidiverande sjukdom, randomiserade dessa cytostatikanaiva patienter till endera av tre studiearmar: KarPak/bevacizumab (arm 1), KarPak/temsirolimus (arm 2), ixabepilon/karboplatin/bevacizumab (arm 3). Primär end-point var PFS och resultaten jämfördes med historiska kontroller från GOG 209-studien [120]. ORR var jämförbar i de tre studiearmarna. PFS var inte statistiskt signifikant bättre för någon av studiearmarna än för kliniska kontroller. 3-årsöverlevnaden var bättre för arm 1 med bevacizumab jämfört med historiska kontroller, men författarna själva framhåller att resultaten måste tolkas med stor försiktighet [167].

Bevacizumab i kombination med temsirolimus har prövats i en liten fas II-prövning på 49 patienter. Frekvensen biverkningar var hög med bl.a. två gastrointestinala perforationer och tre behandlingsassocierade dödsfall. ORR var 24,5 %, PFS 5,6 månader och OS 16,9 månader [168].

Proteinkinashämmaren lenvatinib, som bl.a. hämmar VEGF-receptorn, har endast visat måttlig effekt som singelbehandling vid recidiverande livmoderkroppscancer [169]. Däremot pågår det kliniska studier med lenvatinib i kombination med immunterapi. Se avsnitt Immunterapi nedan.

13.3.2.3 Immunterapi

Immunterapi bör bara ges inom ramen för kliniska studier vid recidiverande livmoderkroppscancer.

PD-1-antikroppen pembrolizumab godkändes 2017 av FDA på indikationen avancerade solida tumörer med MSI-H/MMR-mutation. Godkännandet baserades på resultaten från fem kliniska studier, bl.a. Keynote 016 och Keynote 158 [170, 171]). I dessa studier uppnåddes en ORR på 39,6 % hos 149 patienter med 15 olika tumörformer, som alla uppvisade MSI-H/MMR-mutation. I studierna var ett fåtal patienter med livmoderkroppscancer inkluderade. MMR-

mutation förekommer hos 15–20 % av alla fall av livmoderkroppscancer, företrädesvis av endometrioid subtyp [171, 172].

För närvarande pågår en randomiserad, placebokontrollerad fas III-studie (ENGOT-EN6/"Ruby", NCT03981796), som utvärderar tillägget av PD1-antikroppen dostarlimab till KarPak vid primärt avancerad (stadium IIIA–IV) eller recidiverande livmoderkroppscancer. Inkluderade patienter stratifieras för mikrosatellitinstabilitet och tidigare bäckenstrålning. Studien påbörjades 2019. Resultaten inväntas.

Pembrolizumab + lenvatinib har utvärderats i flera små fas II-studier med patienter med metastaserad livmoderkroppscancer. Studierna omfattade 23–108 patienter där ORR var likvärdig mellan de olika studierna på runt 40 % [173-175].

Varken pembrolizumab, dostarlimab eller lenvatinib är godkända på indikationen livmoderkroppscancer av EMA eller i Sverige.

13.3.2.4 Övriga läkemedel

Kombinationen av aromatashämmaren letrozol och proteinkinashämmaren palbociklib har nyligen utvärderats i en placebokontrollerad fas II-studie omfattande 78 patienter med primärt avancerad (stadium IV) eller recidiverande livmoderkroppscancer. Patienterna hade samtliga östrogenreceptorpositiv endometrioid livmoderkroppscancer och randomiserades till letrozol + placebo eller letrozol + palbociklib med behandling till progress. Primär end-point var PFS, som ökade från 3 månader i letrozolarmen till 8,3 månader i kombinationsarmen (hazard ratio 0,56). Effekt sågs både hos patienter som tidigare fått hormonbehandling och de som var hormonnaiva. Den hematologiska toxiciteten i kombinationsarmen var dock hög (anemi och neutropeni) och 25 % av patienterna som fick letrozol + palbociklib fick avbryta behandlingen, se www.clinicaltrials.gov Resultaten är således lovande och en fas III-studie planeras. Resultaten från den inväntas.

Med ledning av de goda resultaten av PARP-hämmare i äggstocks-/äggledarcancer provas nu även PARP-hämmare vid livmoderkroppscancer. Ett flertal studier pågår, bl.a. en fas II-studie med kombinationsbehandling med PD1-antikroppen durvalumab och PARP-hämmaren olaparib vid persisterande eller recidiverande livmoderkroppscancer (NCT03951415). Likaså pågår en fas I-studie med PARP-hämmaren niraparib i kombination med proteinkinashämmaren copanlisib vid metastaserad eller recidiverande livmoderkroppscancer (NCT03586661). Resultaten inväntas.

13.4 Strålbehandling

13.4.1 Vagina och bäcken

Standardbehandling av vaginala återfall av livmoderkroppscancer är ERT plus brachyterapi [176]. Strålbehandlingstekniken får anpassas efter patientens ålder, allmäntillstånd, återfallets lokalisation, storlek, djupväxt och närhet till riskorganen. Valet av brachyterapiteknik (intrakavitärt kontra interstitiell) baseras på djupet av invasionen i vaginalväggen, sjukdomsutbredning och tillgänglighet. Hos utvalda patienter med mer ytliga (< 5 mm) återfall kan enbart intrakavitär vaginal brachyterapi väljas. För lesioner som invaderar ett djup på 5 mm eller mer ger intrakavitär vaginal brachyterapi mindre fullständig tumördos på djupet jämfört med interstitiell teknik. Kombinationsbehandling med ERT och vaginal brachyterapi föredras,

eftersom det är förknippat med bättre kontroll och studier har visat att mer än 50 % kan nå en god primärläkning av isolerade vaginala återfall och en 5-årsöverlevnad på 50–75 % [143].

Vid solitära återfall centralt i bäckenet, kan patienten behandlas med enbart ERT på samma sätt som förebyggande behandling, men med boost över tumören på 2 Gy-fraktioner upp till åtminstone 64–66 Gy beroende på storlek och läge.

Ofta ger tumörväxt i vagina och bäckensymtom 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 strålbehandling mot en del av bäckenet eller uterus och med en lägre, palliativ slutdos, exempelvis 8 Gy x 1–2 eller 4 Gy x 5.

13.4.2 Övriga lokalisationer

13.4.2.1 Paraaortala lymfkörtlar

Paraaortala lymfkörtelmetastaser är i flertalet fall en del i en mera generaliserad tumörsjukdom. Strålbehandling kan då övervägas och får planeras noggrant med hänsyn till riskorgan och eventuellt tidigare given strålbehandling. Exempelvis kan 3 Gy x 10 eller 4 Gy x 5 ges.

Om man enbart har tecken till paraaortal lokalisation kan ERT vara ett alternativ som kan leda till kuration men då med kurativt syftande doser. Även om kuration inte alltid uppnås kan man få en god och ibland långvarig palliativ effekt av denna behandling.

13.4.2.2 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 lokal tumörkontroll medan övriga lokalisationer är mera svårbehandlade och intentionen oftast palliativ. Exempelvis 3 Gy x 10 eller 4 Gy x 5.

13.4.2.3 Andra metastaslokalisationer

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

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

KAPITEL 14

Palliativ vård och insatser

Se det nationella vårdprogrammet för palliativ vård samt omvårdnadskapitlet, kapitel 15.

KAPITEL 15

Omvårdnad och rehabilitering

15.1 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (hälso- och sjukvårdslagen 1982:763).

Staten och Sveriges Kommuner och Regioner har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/.

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister.

Sjuksköterskor som vårdar patienter med livmoderkroppscancer bör ha adekvat specialistutbildning.

15.2 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Min vårdplan är ett samlat dokument som ska uppdateras kontinuerligt i samband med förändring i hälsostatus eller behandlingsplan. Vårdplanen skrivs för och med patienten. Läs mer på RCC hemsida *Min vårdplan i cancervården*

15.3 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan. Patienten bör ges möjlighet att vara delaktig i vilken information som överförs och bör därför informeras om att överlämning sker.

15.4 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se det Nationella vårdprogrammet för rehabilitering.

15.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, exempelvis gällande tarmbesvär, urinvägsbesvär, påverkan på sexualitet, smärta och lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) 5 kap. 7 §.

15.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, sexolog, arbetsterapeut, lymfterapeut och dietist. Även andra professioner som specialistsjuksköterska, stomiterapeut, uroterapeut och läkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

15.4.2.1 Bedömningsinstrument

Instrument som kan rekommenderas är Hälsoskattning för cancerrehabilitering eller Distresstermometern som kan användas för strukturerad bedömning av rehabiliteringsbehov och planerade rehabiliteringsåtgärder.

https://www.cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/rehabilitering-palliativ-vard/rcc-uppsala-orebro/rehabilitering/halsoskattning-for-cancerrehabilitering-160504-version-2.pdf

https://www.cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/rehabilitering-palliativ-vard/norr/rehabsparet/bilaga-6.-dt-och-qlq-c30.pdf

15.5 Omvårdnad vid kirurgisk behandling

15.5.1 Preoperativ omvårdnad

Patienter som planeras genomgå kirurgisk primärbehandling vid livmoderkroppscancer ska få utförlig information av kontaktsjuksköterskan och den behandlande läkaren. Information ges om den planerade operationen, preoperativa förberedelser samt den postoperativa vården som

mobilisering, smärtlindring, nutrition, elimination, hormonella förändringar, lymfödem och sexualitet. Hänsyn behöver tas till patientens individuella behov. Målet är att skapa trygghet, minska oro och vara ett stöd för patienten och de närstående. Information bör ges både skriftligt och muntligt.

Patienten bör även informeras om vilken inverkan rökning och alkohol har på kroppen i samband med kirurgiska ingrepp. Patienten bör erbjudas hjälp till rökstopp. Se vidare https://www.cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/rehabilitering-palliativ-vard/vardprogram/nationellt-vardprogram-cancerrehabilitering.pdf.

Inför planerad kirurgi är det av stor vikt att bedöma nutritionsstatus, då undernäring i samband med kirurgi är en oberoende riskfaktor för komplikationer, försämrat immunförsvar, lång vårdtid och ökad dödlighet.

Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering, kap 9 prehabilitering

15.5.2 Postoperativ omvårdnad

Vid hysterektomi med lymfkörtelutrymning kan lymfsvullnad uppstå i nedre delen av buken, över blygdbenet, yttre blygdläpparna och benen. Vid lymfsvullnad över blygden kan det vara en fördel att lägga ett extra tryck över området, exempelvis med en binda, åtsittande trosor eller en cykelbyxa.

Det händer att lymfvätska kan läcka från operationssår och från sårområdet i vaginaltoppen. Då är det viktigt att utesluta vaginalt urinläckage, vilket behöver utredas vidare. Läckage av lymfvätska via vagina är övergående och ofarligt och föranleder ingen åtgärd. Patienten bör få inkontinensskydd förskrivet.

15.5.3 Utskrivningssamtal

Patienten och hennes närstående bör vara välinformerade om sjukdomen, dess behandling och biverkningar av den kirurgiska behandlingen, se Postoperativ omvårdnad. Hänsyn tas till patientens individuella behov. Ge information om tecken på komplikationer som patienten bör söka vård för, såsom feber, riklig blödning, tecken på sårinfektion, blåstömningssvårigheter och kvarstående smärtproblematik. Cirka tio dagar postoperativt kan det förekomma en liten färsk vaginal blödning som beror på att en sårskorpa vid suturerna i vaginaltoppen släpper.

Informera om planering för återbesök eller eventuell efterbehandling samt vart patienten ska vända sig vid eventuella frågor.

Patienten bör också informeras om hur behandlingen kan påverka sexualiteten och erbjudas samtal kring detta. Det är individuellt när samlag med vaginal penetration är lämpligt att återuppta efter operation och får diskuteras i samråd med behandlande läkare. Att förlora livmodern kan leda till sorg och förändrad kroppsuppfattning och självbild. Detta kan ge en krisreaktion med behov av psykologiskt stöd. Alla bör erbjudas möjlighet till samtalskontakt med exempelvis kurator eller psykolog även efter vårdtidens slut.

Se vidare Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering

Information ges även om patientföreningar, t.ex. Gyncancerförbundet, dess lokalföreningar, Gyncancer (tidigare Nätverket mot gynekologisk cancer) och andra aktuella stödföreningar.

15.5.4 Uppföljningssamtal

Kontaktsjuksköterskan bör inom en vecka efter utskrivning följa upp patientens hälsa postoperativt. Även två månader postoperativt är det lämpligt att en aktiv uppföljning görs av de patienter som genomgått kirurgi utan efterbehandling avseende besvär som påverkar livskvaliteten, såsom trötthet, oro, ångest, sexualitet, existentiella frågor, infertilitet, lymfsvullnad och andra besvär.

15.6 Omvårdnad vid smärta

Smärtupplevelse efter operation vid livmoderkroppscancer är vanligt. Dock anpassas smärtlindringen individuellt och ska kontinuerligt utvärderas och dokumenteras i patientens journal enligt VAS eller NRS (smärtskattningsinstrument, se Vårdhandboken).

15.7 Omvårdnad vid onkologisk behandling

15.7.1 Omvårdnad i samband med cytostatikabehandling

Cytostatikabehandling är fysiskt och psykiskt krävande för patienten. Inför behandlingsstart behöver patienten därför få muntlig och skriftlig information.

Biverkningarna ser olika ut beroende på vilken typ av cytostatikabehandling som ges och i vilka doser och kombinationer. Olika individer reagerar olika på samma typ av behandling. Vid livmoderkroppscancer ges cytostatikabehandling enbart eller följs av strålbehandling. Cytostatikabehandling ges polikliniskt var tredje vecka, 4–6 cykler. Vid återfall kan cytostatikabehandling åter bli aktuell.

15.7.1.1 Illamående

Illamående är en av de vanligaste biverkningarna vid cytostatikabehandling. Inför start av behandling ska patienten därför informeras om antiemetikabehandling. Kontaktsjuksköterskan eller den ansvariga sjuksköterskan bör göra en bedömning av risken för illamående i samband med behandlingen [177].

Informera patienten om att

- följa schemat med ordinerad antiemetikabehandling
- äta mindre måltider, men äta oftare
- dricka rikligt, men mellan måltiderna
- kall och salt mat tolereras bättre än varm mat
- undvika starka dofter och starkt kryddad mat.

15.7.1.2 Förstoppning

Förstoppning vid cytostatikabehandling är oftast en sidoeffekt av antiemetikabehandlingen.

Informera patienten om att

- dricka rikligt
- försöka vara fysiskt aktiv
- ta ordinerade bulk- och laxermedel de första dagarna efter behandling eller tills avföringen har kommit i gång, samt gärna äta fibrer och annan lösande kost.

15.7.1.3 Nutritionsproblem

Nutritionsproblem förekommer ofta vid cancersjukdom och cytostatikabehandling. Det beror oftast på illamående, förstoppning, diarré, smärta eller psykosociala faktorer. Cancerrelaterad viktnedgång kan innebära att behandlingen inte tolereras. Det kan även bero på att patienten lider av andra sjukdomar som påverkas av de läkemedel patienten får i samband med cancerbehandlingen. Det är därför viktigt att optimera nutritionsstatus inför, under och efter behandling samt motverka viktnedgång. Upprepad bedömning av nutritionsstatus (vikt, näringsintag) behövs inför varje fas av behandlingen.

Rekommendationer

- Identifiera riskpatienter, dvs. de patienter som riskerar att gå ned i vikt under behandlingen. Skriv remiss till dietist vid behov. Följ riskpatienter med nutritionsjournal.
- Identifiera eventuella andra problem som kan försvåra matintaget, till exempel subileusbesvär. Smakförändring kan förekomma under behandlingstiden, men är vanligen övergående.

15.7.1.4 Slemhinnor

Slemhinnor är särskilt känsliga för cytostatikabehandling. Sår och irritationer uppstår lätt där inte slemhinnorna hinner nybildas tillräckligt snabbt. Svamp och latenta infektioner (t.ex. herpes) kan blossa upp, och handläggs utifrån symtom, företrädelsevis via peroral administrering när läkemedel är indicerade (antimykolytika resp. antivirala medel).

Informera patienten om att

- vara extra noga med munhygienen under behandlingsperioden, och undvika större tandlagningsarbeten p.g.a. infektions- och blödningsrisk
- tvätta underlivet med intimolja i stället för tvål för att förhindra uttorkning
- använda glidmedel vid sexuell aktivitet.

15.7.1.5 Benmärg

Benmärgen påverkas vid cytostatikabehandling. Risken för låga blodvärden ökar. Patientens blodvärden ska därför kontrolleras kontinuerligt [178].

Informera patienten om

- symtom vid anemi och vikten av järnrik kost under behandlingen
- symtom vid leukopeni och vikten av att söka vård vid infektion och feber över 38 grader, och att undvika infekterade personer och folksamlingar de dagar leukocyterna beräknas vara som lägst
- symtom på trombocytopeni och vikten av att söka vård vid näsblödning, tandköttsblödning eller annan blödning som inte går att stoppa.

15.7.1.6 Alopeci, håravfall

Håravfall kan förekomma vid cytostatikabehandling. All kroppsbehåring påverkas.

Informera patienten om att

- paklitaxel leder till håravfall
- cisplatin och karboplatin inte leder till håravfall, men kan ge ett tunnare hår

- undvika permanent, färgning och blekning av håret under cytostatikabehandlingen
- håravfallet är tillfälligt och håret växer ut igen efter avslutad behandling, men kan då ha annan färg och karaktär och för vissa blir denna förändring permanent
- patienten har rätt till peruk
- det kan göra ont i hårbotten när håret faller av, vilket är ofarligt men obehagligt och smärtan kan lindras med analgetika.

15.7.1.7 Neuropatier

Neuropatier kan uppträda i form av stickningar, domningar och känselbortfall i fingrar, tår och fötter. Vanligtvis är symtomen övergående, men hos en del patienter kan de bli kvarstående även efter avslutad behandling.

Råd till patienten:

- Undersök regelbundet dina händer och fötter om du har känselnedsättning.
- Använd lämpliga skor.
- Använd gångstavar vid balanssvårigheter.
- Smörj händer och fötter med mjukgörande kräm.
- Vid besvär, tala med din läkare eller kontaktsjuksköterska.
- Ta gärna hjälp av fysioterapeut och arbetsterapeut.

I dagsläget finns inga kända effektiva behandlingar att erbjuda, men vid smärtsamma neuropatier kan medicinsk behandling med exempelvis duloxetin övervägas [179].

15.7.1.8 Muskel- och ledvärk

Muskel- och ledvärk uppträder efter viss typ av cytostatika (främst paklitaxel). Symtomen kommer oftast 2–3 dagar efter behandling och kan kvarstå upp till 1 vecka. Värken är övergående och har olika intensitet hos olika individer. Den kan oftast lindras med analgetika, som bör tas förebyggande för bäst effekt.

15.7.1.9 Fatigue

Fatigue är benämningen på den kraftlöshet och orkeslöshet som många patienter drabbas av under cancersjukdom och behandling. Det är en trötthet som inte går att vila bort. Det är viktigt med information till patienten om att detta är vanligt. [180, 181].

Rekommendationer

- Bedöm och utvärdera fatigue.
- Uteslut andra symtom som kan påverka graden av fatigue, t.ex. smärta, undernäring, sömnlöshet, anemi och nedstämdhet som kan behöva behandling.

Informera patienten om att

- vila vid behov under dagen, men bara kortare stunder, max 20–30 minuter, eftersom nattsömnen annars kan bli störd

- prioritera, alltså göra det som känns meningsfullt och lustfyllt, och planera aktiviteter till den tid på dagen då mest energi finns
- vara fysiskt aktiv
- gärna ta hjälp av arbetsterapeut och fysioterapeut.

15.7.1.10 Kognitiv påverkan

Studier har visat att 75 % av cancerpatienter som behandlas med cytostatikabehandling upplevt kognitiva störningar under eller efter behandlingen [182]. För 35 % av dessa kvarstod denna biverkan i månader eller år efter avslutad behandling. De kognitiva förändringarna i samband med cytostatikabehandling är ofta subtila och förekommer i olika områden av kognitionen, såsom

- sämre förmåga att komma ihåg och bearbeta information, både muntlig och skriftlig
- sämre förmåga att planera
- minskad uthållighet
- svårigheter att fokusera
- lättare att distraheras av konkurrerande stimuli
- sämre reaktionsförmåga.

Det är viktigt att patienter och närstående informeras om att detta är möjliga biverkningar av både sjukdom och behandling [183-185].

För rådgivning och bedömning kan man med fördel ta kontakt med en arbetsterapeut.

15.7.1.11 Hudbesvär

Hudbesvär kan uppstå vid behandling med viss typ av cytostatika (främst pegylerat doxorubicin, men även taxaner, gemcitabin). Även blåsor i munnen kan förekomma.

Cytostatika som pegylerat doxorubicin kan ibland ge biverkningar i form av hand- och fotsyndrom (HFS). HFS påverkar framför allt huden på handflator och fotsulor. Orsaken till HFS är inte helt klarlagd. Det kan bero på att utsöndringen av cytostatika är särskilt hög i handflator, fotsulor, fingrar och tår, där förekomsten av svettkörtlar och små blodkärl är särskilt stor.

Exempel på symtom från huden:

- rodnad, svullnad
- torr fjällig hud
- hudsprickor
- hudutslag
- brännande känsla eller smärta
- blåsbildning.

Patienten bör informeras om vad hon kan göra för att förebygga symtomen, dvs. smörja huden och undvika onödig friktion och värme i upp till tre dagar efter behandling med intravenös cytostatika.

Råd till patienten:

- Inspektera huden regelbundet och rapportera eventuella förändringar till kontaktsjuksköterska eller läkare.
- Tvätta varsamt med oparfymerad tvål eller barnolja. Använd inte varmt vatten.
- Smörj in huden med fuktkräm.
- Skydda händerna med gummihandskar vid smutsigt arbete och kontakt med vatten.
- Använd rymliga skor med mjuk sula.
- Försök minska allt tryck av skor och kläder, t.ex. kan det vara bättre med resår istället för dragkedja.
- Undvik stark värme och solljus.

15.7.2 Omvårdnad i samband med strålbehandling

Kroppens slemhinnor är strålkänsliga och den friska vävnaden kring tumörområdet blir alltid till viss del påverkad, vilket beror på snabb celldelning. Cellerna i slemhinnorna delar sig snabbt och påverkas alltid av strålbehandling, vilket ger upphov till en inflammatorisk process. Därför uppstår vanligtvis biverkningar i slemhinnorna i tarmarna, urinvägarna och underlivet. Strålbehandlingens biverkningar kommer successivt cirka 2 veckor in i behandlingen.

Den externa strålbehandlingen ges under cirka 4–6 veckor. Patienten har då vanligtvis ett behandlingstillfälle per dag samtliga vardagar. Proceduren (av- och påklädning, bildtagning och positionering) i samband med behandlingen tar ca 15–45 minuter, även om själva strålningen endast tar några minuter i anspråk.

Det psykosociala omhändertagandet är mycket viktigt för att patienten ska känna sig trygg under behandlingen. Sjuksköterskan ska informera om de biverkningar som kan uppstå i samband med och efter strålbehandlingen, såsom tarm-, urinvägs- och slemhinnebesvär. Informera även om att permanenta tatueringsmarkeringar (små prickar vid höft, mage och knä) vanligtvis görs i huden i samband med strålbehandlingen. För seneffekter, se främst avsnitt 13.15 Råd vid övriga fysiska biverkningar efter livmoderhalscancer i Nationella vårdprogrammet för Livmoderhals- och vaginalcancer.

15.7.2.1 Gastrointestinala symtom

Det är vanligt att få lösa avföringar eller diarré i samband med strålbehandling. Diarrén kommer vanligtvis en bit in i behandlingen. Lakartidningen.2018;115

Ge patienten råd om kost och riklig dryck. Det finns inga tydliga riktlinjer om kostråd som bygger på evidens, men nyare forskning tyder på att det inte finns anledning till att avråda från kostfibrer, då det kan gynna tarmfloran och minskar intensiteten av inflammatoriska processer [186]. Sätt in tarmreglerande medel och propulsionsdämpande läkemedel.

Konsultera en dietist vid uttalade besvär. Se vidare avsnitt 13.15.2 Tarmbesvär vid och efter strålbehandling i Nationella vårdprogrammet för Livmoderhals- och vaginalcancer.

I samband med frekventa avföringstömningar med lös konsistens kan hud och slemhinnor analt och perianalt bli irriterade och sårige. Ge råd om barriärskydd för huden i området och att smörja med mjukgörande oparfymerad kräm som skydd.

Vid illamående ges antiemetika.

15.7.2.2 Urinvägar

Irritation i slemhinnan i urinblåsan och urinröret orsakar lokal sveda och sveda när man kissar samt täta trängningar. Uteslut urinvägsinfektion vid symtom. Uppmana patienten att dricka mycket. Lokal bedövningsgel bör erbjudas som smärtlindring vid behov. Se avsnitt 13.15.4 Symtom från urinblåsan i Nationella vårdprogrammet för Livmoderhals- och vaginalcancer.

15.7.2.3 Genitala slemhinnor och påverkan på sexualitet

Det uppstår vanligtvis irritation i underlivets slemhinnor. Informera patienten om att använda intimolja vid intimhygien, inte tvål då det är uttorkande. Mjukgörande kräm kan användas för ökad komfort.

Informera om påverkan på sexualitet och sexuell dysfunktion vid strålbehandling; se vidare avsnitt 13.12 Sexualitet i samband med livmoderhalscancer och vaginalcancer i Nationella vårdprogrammet för Livmoderhals- och vaginalcancer.

Informera om risken för sammanläkning, fibros och stenos av slidslemhinnan och rekommendera vaginalstavsanvändning efter avslutad strålbehandling [187]. Se avsnitt 13.12 om sexualitet i Nationella vårdprogrammet för Livmoderhals- och vaginalcancer.

15.7.2.4 Hormonsubstitution i klimakteriet

15.7.2.4.1 Hormonell substitutionsbehandling (HRT)

20–25 % av kvinnor som behandlas för livmoderkroppscancer är premenopausala. En del av dessa har därför klimakteriebesvär för vilka de sökt hjälp redan innan livmoderkroppscancerdiagnosen ställts.

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

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

Sedan mitten av 80-talet har flera retrospektiva mindre studier och fall–kontroll-studier publicerats där man inte har kunnat påvisa någon ökad risk för återfall vid HRT-behandling. Den enda randomiserade studie om HRT efter livmoderkroppscancerbehandling som är publicerad är studien av Barakat et al. [188], publicerad 2006. Studien avslutades i förtid på grund av svårigheter att rekrytera patienter efter att 1 236 patienter av planerade 2 108 inkluderats. Studien gav emellertid inga hållpunkter för att HRT ökade risken för återfall eller död i sjukdomen. Författarna betonade dock att resultaten var osäkra på grund av bristen på statistisk power. Den eventuella riskökningen bedömdes dock som mycket låg.

I en nyligen publicerad översiktsartikel av Biglia et al. [189] om behandling av klimakteriesymtom efter behandling av gynekologisk cancer framhålls resultaten av en metaanalys av Shim et al. [190] publicerad 2014. I denna fann man att HRT med kombinerad östrogen och gestagen hade en skyddande effekt mot återfall och att behandling med enbart östrogen inte påverkade risken för återfall. Resultaten är dock svårtolkade av metodologiska skäl.

De internationella riktlinjer som finns är motsägande och det råder oenighet om när man kan och bör sätta in HRT samt om det ska vara en kombination av östrogen och gestagen eller enbart

östrogen. Vid insättande av HRT efter livmoderkroppscancerbehandling måste även andra risker vägas in, t.ex. risken för bröstcancer och tromboembolisk sjukdom.

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

15.7.2.4.2 Lokal vaginal substitutionsbehandling

Östrogenbrist kan leda till problem med torrhet och smärta i vagina, liksom återkommande urinvägsinfektioner. Lokal vaginal östrogenbehandling kan erbjudas till alla som har dessa symtom.

15.7.2.5 Alopeci, håravfall

En vanlig biverkan av strålbehandling är håravfall inom det bestrålade hudområdet. Informera patienten om att även könshåret faller bort, vilket kan bli bestående.

15.7.2.6 Hudpåverkan

Viss hudpigmentering kan förekomma inom det strålbehandlade området. Denna pigmentering brukar försvinna, men kan bli bestående.

15.7.2.7 Lymfödem i ben och underliv

Informera patienten om risken för lymfödem.

Lymfödem till följd av behandling för livmoderkroppscancer uppkommer framför allt efter lymfkörtelutrymning. Eventuellt efterföljande strålbehandling ökar sannolikt risken ytterligare. Tidiga symtom är i första hand tyngdkänsla och svullnad i benen och underlivet. Före behandling är det viktigt att utesluta andra orsaker till svullnaden. Exempelvis trombos, bäckenåterfall, venös insufficiens, kardiell inkompensation och infektion.

Behandling

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

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

Övervikt ökar risken för ödem. Ödemet medför i sig en ökad risk för infektion i huden, varför detta är viktigt att förebygga genom att hålla huden ren och mjuk samt undvika sår och noga sköta sådana om dessa uppstår. Vid tecken till hudinfektion, inklusive utslag, hudrodnad och värmeökning, bör patienten kontakta läkare.

Egenvård

Patienten bör

- vara uppmärksam på hudinfektion (exempelvis utslag, hudrodnad, värmeökning)
- vårda huden (hålla huden hel och ren, mjuk och smidig; lotion med hudvänligt pH ger ett visst skydd)

- ägna sig åt fysisk aktivitet eller träning
- undvika eller minska övervikt.

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

15.7.2.8 Rökning

Uppmana patienten till rökstopp, eftersom rökning leder till hypoxi som medför försämrad effekt av strålbehandling och ökad risk för seneffekter. Se avsnitt 13.7.7 Rökning i Nationella vårdprogrammet för Livmoderhals- och vaginalcancer

15.7.2.9 Benmärg

Eftersom en stor del av den blodbildande benmärgen finns i bäckenbenen förekommer påverkan på blodvärden. Blodvärden kontrolleras vid behov; se avsnitt 10.3.1.7.3 Anemi i Nationella vårdprogrammet för Livmoderhals- och vaginalcancer

KAPITEL 16

Egenvård

Rekommendationer

- Patienten bör rekommenderas att avstå från rökning och att vara uppmärksam på sina alkoholvanor.

16.1 Nationella riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning.

16.2 Rökning

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterskan informera om rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling, och hänvisa patienten till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp [191-197]. Patienterna kan också ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00.

16.3 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [198, 199].Se Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering kap 8.5 komplementär och alternativ medicin

16.4 Alkohol

Kontaktsjuksköterskan bör rekommendera patienten att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar [200-202].

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48 (www.alkohollinjen.se).

16.5 Fysisk aktivitet

Vårdpersonalen bör rekommendera patienter som har eller har haft cancer att följa samma rekommendationer om fysisk aktivitet som gäller för friska individer. Dock bör den fysiska aktiviteten anpassas till den enskilda individens förutsättningar.

Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering kapitel 10

16.6 Matvanor

Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering avsnitt 8.3.1 näring och fysisk aktivitet.

KAPITEL 17

Uppföljning

17.1 Mål med uppföljningen

Uppföljningen har två huvudsakliga syften: Att tidigt upptäcka återfall, metastasering eller ny primärtumör samt följa patientens behov av rehabilitering. Utöver detta kan uppföljningen användas för att samla underlag för forskning och förbättringsarbete.

Övergången från aktiv behandling till uppföljning ska vara väl definierad och markeras med ett eller flera samtal där patienten får en individuellt anpassad uppföljningsplan. Uppföljningsplanen ska dokumenteras i Min vårdplan och består av flera delar:

- en uppdaterad behovsbedömning för rehabilitering
- en översikt över de kommande årens återfallskontroller inkl. datum för den första kontrollen alternativt ett tydliggörande av när och hur patienten kommer att få tid till den
- en tydlig ansvarsfördelning som tydliggör vem som ansvarar för t.ex. sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och liknande och där även patientens eget ansvar framgår.

17.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering

En förnyad behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från behandling till uppföljning. Bedömningen ska göras enligt det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering, vilket bland annat innebär användning av validerade bedömningsinstrument.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- Målet med rehabiliteringen
- Patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsråd
- Vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- Nästa avstämning

17.3 Självrapportering av symtom

Patienten bör uppmanas att vara uppmärksam på följande symtom och höra av sig till kontaktsjuksköterskan om de inträffar:

- Vaginala blödningar
- Nytillkommen ihållande buk- eller ryggsmärta
- Nytillkommen ihållande hosta utan relation till luftvägsinfektion
- Nytillkommen buksvullnad

17.4 Kontroll av återfall

Kontroller bör ske hos gynekolog eller gynonkolog. Man ska särskilt beakta att vaginala återfall ofta är botbara. Besöket ska innefatta:

- Anamnes
  - Med inriktning på återfall, behandlingsrelaterade symtom efter kirurgi, strålbehandling, cytostatikabehandling och hormonbehandling
  - Psykosociala besvär
  - Ärftlighet (HNPCC, eventuell remiss till onkogenetisk mottagning)
- Klinisk undersökning med gynekologisk undersökning inkluderande rektalpalpation samt vid behov transvaginalt ultraljud
- Radiologi vid klinisk indikation
- HRT individualiserat
- Registrering i kvalitetsregister

Det finns ingen evidens för att rekommendera vaginal cytologi, lungröntgen och andra radiologiska undersökningar eller Ca 125 för att upptäcka asymtomatiska återfall.

17.5 Förslag på kontrollintervaller

- År 1–2 minst var 6:e månad
- År 3–5 minst årligen

17.6 Ansvar

Uppföljning av patienter som behandlats för livmoderkroppscancer bör ske hos läkare med god kompetens att göra gynekologiska undersökningar, det vill säga gynekolog eller gynonkolog.

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

KAPITEL 18

Underlag för nivåstrukturering

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

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

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

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

I de regioner där portvaktskörtelteknik ännu inte implementerats för alla livmoderkroppscancerpatienter ska högriskfall enligt tidigare kriterier (icke-endometrioid, endometrioid höggradig respektive låggradig med djupväxt eller cervixengagemang) remitteras till universitetssjukhus för lymfkörteldiagnostik med portvaktskörtelteknik.

Implementering och centralisering av kirurgi vid livmoderkroppscancer

Det finns stark evidens för att portvaktskörteldiagnostiken ska centraliseras till ett fåtal högvolymkliniker, lämpligen universitetskliniker, och att operationerna på dessa kliniker utförs av ett begränsat antal kirurger som speciellt utbildats i tekniken.

Implementeringen av portvaktskörteldiagnostik på de universitetskliniker som ännu inte har etablerat tekniken bör ske under handledning av de kliniker som har stor erfarenhet. Resultaten bör under en implementeringsfas följas avseende detektionsgrad för portvaktskörtlar samt den faktiskt erhållna och förväntade frekvensen körtelmetastasering. Frekvensen av intra- och postoperativa komplikationer associerade med portvaktskörteldiagnostik bör monitoreras. En sådan kvalitetssäkring och ett utvidgat samarbete kring implementering utgör en grund för fortsatt nationellt samarbete och forskning samt harmonisering av tekniker med målet en likvärdig högkvalitativ vård.

Under en implementeringsfas bör patientselektionen och tillämpningen av portvaktskörtelteknik fortlöpande diskuteras och anpassas efter regionala förutsättningar. Implementeringen i förhållande till preoperativ riskgruppsbedömning kan ske gradvis beroende på respektive enheters erfarenhet och kapacitet. Det långsiktiga målet bör vara en full nationell implementering av portvaktskörteltekniken enligt kriterierna ovan.

Kirurgi vid avancerad sjukdom samt återfallskirurgi bör ske på ett universitetssjukhus av en utbildad tumörkirurg.

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

Krite-rier	Struktur	Process	Resultat
Vård	Befintlig specialkompetens: • Gyn. tumörkirurg • Gynonkolog • Gyn. specialiserad bilddiagnostiker • Gyn. specialiserad patolog/cytolog • Specialiserad anestesiolog • Specialiserade kirurger • Specialiserade sjuksköterskor • Onkologisjuksköterskor • Kurator/psykolog • Dietist • Sjukgymnast med särskild kompetens t.ex. lymfterapi • Stomiterapeut /sjuksköterska • IVA-vård Tillgång till dessa resurser bör finnas varje vecka året runt	• Befintliga och fungerande processer • Multidisciplinära konferenser (MDK) regelbundet året runt • Definierad och utvecklad vårdkedja kring gyncancer-processen (hemsjukvård-länssjukhus-universitetssjukhus) • Öppenvårdssamarbete • Multidisciplinära operationer • Bakjourskompetent gyntumörkirurg I tjänst årets alla vardagar • Endoskopisk kirurgi	• INCA-registrering i alla gyncancer-register med god täckningsgrad • Följsamhet till nationella vårdprogram • Europeisk standard på vårdresultat
Kompetens, utbildning, fortbildning	Minimum 2 st. seniora läkare på enheten med gyn. tumörkirurgisk kompetens samt 2 st. seniora gynonkologer	Deltagande i vårdprogramsarbete lokalt, regionalt och nationellt Deltagande i INCA-arbetet lokalt och nationellt	Utbildning av nya subspecialister i gynekologisk tumörkirurgi med cancervård Utbildning av nya gynonkologer

	2 st. gyn. tumörkirurger och 2 st. gynonkologer i tjänst varje vecka året runt Subutbildningsmöjlighet Kontinuerlig vidareutbildning	Ev. kursarrangör Certifierat utbildningscenter för tumörkirurgi och gynekologisk onkologi	Aktivt deltagande i nationella och internationella sammanslutningar
Forskning, utveckling	Akademiska tjänster (professur/lektorat) Utvecklings- och forskningsmiljö som genomsyrar verksamheten	Forskarutbildning Deltagande i nationella och internationella multicenterstudier	Forskningsresultat publicerade Forskningsanslag Disputerade läkare och sjuksköterskor

Länk: www.esgo.org

KAPITEL 19

Kvalitetsregister

19.1 Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer

Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer består av olika delregister för olika gynekologiska cancersjukdomar och ingår i INCA-plattformen. Delregistret för corpuscancer inkluderar livmoderkroppscancer och sarkom i livmodern. Detta register startade nationell registrering 2010-01-01. Ytterligare information kan man få via RCC hemsida 2020 startades en ny registerversion med en gemensam databas för de olika diagnoserna. Data från den gamla registerversionen har migrerats till det nya registret.

När ett nytt fall anmäls i registret i första hand via RCC hemsida eller via pappersblankett tas informationen omhand av en monitor på RCC som identifierar och kontrollerar data och därefter kopplar till en post i cancerregistret. Om data saknas eller är felaktiga skickas uppgifterna tillbaka till respektive rapportör för komplettering. Rapportören är den gynekolog som diagnostiserar patienten (eller annan definierad person enligt särskild rutin) samt den gynekolog eller gynonkolog som handlägger patienten (eller annan definierad person enligt särskild rutin). Sekreterarhjälp med cancerregistrering och uppföljning i INCA organiseras lokalt.

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

Det finns 10 flikar:

- Anmälan
- Kirurgi
- Komplikationer (till kirurgi)
- Ledtider
- Tumör- och sjukdomsdata
- Efter primärbehandling
- Radioterapi
- Uppföljning
- Recidiv
- Läkemedel

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

19.2 Cancerregistret

Cancerregistret har funnits sedan 1958 och är ett av landets äldsta hälsodataregister. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård och förebyggande insatser som epidemiologisk och tumörbiologisk forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret (HSLF-FS 2016:7) beskrivs hur samtliga vårdgivare (vilket innefattar regioner, kommuner och privata vårdgivare) är skyldiga att rapportera till cancerregistret. I föreskriften beskrivs också detaljerat vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattas inte bara elakartade tumörsjukdomar utan även vissa tillstånd som är godartade, premaligna, eller har oklar malignitetspotential ingår i registret.

För ytterligare information: https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerregistret/.

KAPITEL 20

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Kvalitetsområde	Indikator	Målnivå
Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård, effektiv vård, jämlik vård	Täckningsgrad i nationellt kvalitetsregister	> 95 %
Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård, effektiv vård, jämlik vård	Relativ 5-årsöverlevnad	> 84 %
Effektiv vård, jämlik vård	Andel som uppfyller SVF-målet tid till diagnos och operation	80 % inom 32 dagar
Säker vård	Andel som avlidit i behandlingskomplikation	< 3 %
Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård	Andel opererade med minimalinvasiv teknik	>70%
Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård	Andel som genomgått portvaktskörteldiagnostik	
Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård	Andel PAD-svar bedömt av referenspatolog	> 50 %
Effektiv vård, jämlik vård	Andel patienter som bedömts på MDK	
Säker vård	Uppföljning av mapping rates, detektionsfrekvens av metastaser/low volume metastaser i portvaktskörtlar	
Effektiv vård, jämlik vård	Tillgång till kontaktsjuksköterska*	

KAPITEL 21

Referenser

1. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. Lancet. 2005;366(9484):491-505.
2. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. Int J Cancer. 2001;91(3):421-30.
3. Potischman N, Swanson CA, Brinton LA, McAdams M, Barrett RJ, Berman ML, et al. Dietary associations in a case-control study of endometrial cancer. Cancer Causes Control. 1993;4(3):239-50.
4. Jain MG, Rohan TE, Howe GR, Miller AB. A cohort study of nutritional factors and endometrial cancer. Eur J Epidemiol. 2000;16(10):899-905.
5. Bernstein L, Pike MC, Ross RK, Judd HL, Brown JB, Henderson BE. Estrogen and sex hormone-binding globulin levels in nulliparous and parous women. J Natl Cancer Inst. 1985;74(4):741-5.
6. Henderson BE, Casagrande JT, Pike MC, Mack T, Rosario I, Duke A. The epidemiology of endometrial cancer in young women. Br J Cancer. 1983;47(6):749-56.
7. Epstein E, Lindqvist PG, Geppert B, Olsson H. A population-based cohort study on sun habits and endometrial cancer. Br J Cancer. 2009;101(3):537-40.
8. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: a population-based study in Finland. Int J Cancer. 2002;98(6):912-5.
9. JAMA. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. Jama. 1987;257(6):796-800.
10. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. J Natl Cancer Inst. 1999;91(13):1131-7.
11. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study C. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2005;365(9470):1543-51.
12. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, Kerbrat P, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. PLoS One. 2013;8(11):e78016.
13. Epstein E, Lindqvist PG, Olsson H. A population-based cohort study on the use of hormone treatment and endometrial cancer in southern Sweden. Int J Cancer. 2009;125(2):421-5.
14. Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D, Hellberg P, Bourne T, Kreuzwieser E, Doren M, et al. The endometrium in breast cancer patients on tamoxifen. Arch Gynecol Obstet. 2000;263(4):170-7.
15. van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, Kiemeney LA, Gimbrere CH, Otter R, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. Lancet. 1994;343(8895):448-52.
16. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. Lancet. 2000;356(9233):881-7.

17. Jacobs I, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Manchanda R, Singh N, Sharma A, et al. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort. Lancet Oncol. 2011;12(1):38-48.
18. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, et al. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Obstet Gynecol. 2005;105(3):569-74.
19. Moller P, Seppala TT, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Gareth Evans D, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. Gut. 2018;67(7):1306-16.
20. Moller P, Seppala T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. Gut. 2017;66(3):464-72.
21. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmana J, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger. Ann Oncol. 2019;30(10):1558-71.
22. Watson P, Vasen HFA, Mecklin JP, Bernstein I, Aarnio M, Jarvinen HJ, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. Int J Cancer. 2008;123(2):444-9.
23. Peltomaki P, Vasen H. Mutations associated with HNPCC predisposition -- Update of ICG-HNPCC/INSiGHT mutation database. Dis Markers. 2004;20(4-5):269-76.
24. Mutch D, Denny L, Quinn M, Oncology FCoG. Hereditary gynecologic cancers. Int J Gynaecol Obstet. 2014;124(3):189-92.
25. Lu KH. Hereditary gynecologic cancers: differential diagnosis, surveillance, management and surgical prophylaxis. Fam Cancer. 2008;7(1):53-8.
26. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. N Engl J Med. 2006;354(3):261-9.
27. Vasen HF, Abdirahman M, Brohet R, Langers AM, Kleibeuker JH, van Kouwen M, et al. One to 2-year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome. Gastroenterology. 2010;138(7):2300-6.
28. Auranen A, Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011;90(5):437-44.
29. Bachmann LM, ter Riet G, Clark TJ, Gupta JK, Khan KS. Probability analysis for diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in postmenopausal bleeding: an approach for a rational diagnostic workup. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003;82(6):564-9.
30. Clark TJ, Barton PM, Coomarasamy A, Gupta JK, Khan KS. Investigating postmenopausal bleeding for endometrial cancer: cost-effectiveness of initial diagnostic strategies. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2006;113(5):502-10.
31. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2002;81(9):799-816.
32. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. Jama. 1998;280(17):1510-7.

33. Epstein E, Jamei B, Lindqvist PG. High risk of cervical pathology among women with postmenopausal bleeding and endometrium <or=4.4 mm: long-term follow-up results. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85(11):1368-74.
34. Epstein E, Valentin L. Managing women with post-menopausal bleeding. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2004;18(1):125-43.
35. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001;80(12):1131-6.
36. Symonds I. Ultrasound, hysteroscopy and endometrial biopsy in the investigation of endometrial cancer. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2001;15(3):381-91.
37. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. Cancer. 1985;56(2):403-12.
38. Lacey JV, Jr., Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. Maturitas. 2009;63(1):39-44.
39. Laurelli G, Di Vagno G, Scaffa C, Losito S, Del Giudice M, Greggi S. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study. Gynecologic oncology. 2011;120(1):43-6.
40. Edris F, Vilos GA, Al-Mubarak A, Ettler HC, Hollett-Caines J, Abu-Rafea B. Resectoscopic surgery may be an alternative to hysterectomy in high-risk women with atypical endometrial hyperplasia. Journal of minimally invasive gynecology. 2007;14(1):68-73.
41. Gadducci A, Spirito N, Baroni E, Tana R, Genazzani AR. The fertility-sparing treatment in patients with endometrial atypical hyperplasia and early endometrial cancer: a debated therapeutic option. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2009;25(10):683-91.
42. Silverberg SG, Kurman RJ, Kubik-Huch R.A. Nogales F, Tavassoli FA. Tumors of the uterine corpus: epithelial tumors and related lesions". In In: M.R. TFAS, editor. WHO Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs: WHO; 2003.
43. Pathiraja P, Dhar S, Haldar K. Serous endometrial intraepithelial carcinoma: a case series and literature review. Cancer Manag Res. 2013;5:117-22.
44. Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ, Sherman ME. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. Am J Surg Pathol. 2000;24(6):797-806.
45. Yasuda M, Katoh T, Hori S, Suzuki K, Ohno K, Maruyama M, et al. Endometrial intraepithelial carcinoma in association with polyp: review of eight cases. Diagn Pathol. 2013;8:25.
46. Fadare O, Zheng W. Endometrial serous carcinoma (uterine papillary serous carcinoma): precancerous lesions and the theoretical promise of a preventive approach. Am J Cancer Res. 2012;2(3):335-9.
47. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. Cancer. 2000;89(8):1765-72.
48. Alfhaily F, Ewies AA. The first-line investigation of postmenopausal bleeding: transvaginal ultrasound scanning and endometrial biopsy may be enough. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2009;19(5):892-5.

49. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. Gynecologic oncology. 2000;76(3):287-90.
50. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(1):16-41.
51. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, Berthelsen AK, Costa J, Tabor A, et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study. Gynecologic oncology. 2013;128(2):300-8.
52. Celik C, Ozdemir S, Kiresi D, Emlik D, Tazegul A, Esen H. Evaluation of cervical involvement in endometrial cancer by transvaginal sonography, magnetic resonance imaging and frozen section. Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology. 2010;30(3):302-7.
53. Cicinelli E, Marinaccio M, Barba B, Tinelli R, Colafiglio G, Pedote P, et al. Reliability of diagnostic fluid hysteroscopy in the assessment of cervical invasion by endometrial carcinoma: a comparative study with transvaginal sonography and MRI. Gynecologic oncology. 2008;111(1):55-61.
54. Epstein E, Blomqvist L. Imaging in endometrial cancer. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2014;28(5):721-39.
55. Ortoft G, Dueholm M, Mathiesen O, Hansen ES, Lundorf E, Moller C, et al. Preoperative staging of endometrial cancer using TVS, MRI, and hysteroscopy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013;92(5):536-45.
56. Ozdemir S, Celik C, Emlik D, Kiresi D, Esen H. Assessment of myometrial invasion in endometrial cancer by transvaginal sonography, Doppler ultrasonography, magnetic resonance imaging and frozen section. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2009;19(6):1085-90.
57. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;31(5):560-6.
58. Van Holsbeke C, Ameye L, Testa AC, Mascilini F, Lindqvist P, Fischerova D, et al. Development and external validation of new ultrasound-based mathematical models for preoperative prediction of high-risk endometrial cancer. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;43(5):586-95.
59. Epstein E, Fischerova D, Valentin L, Testa AC, Franchi D, Sladkevicius P, et al. Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by International Endometrial Tumor Analysis (IETA) consensus nomenclature: prospective multicenter study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;51(6):818-28.
60. Verbakel JY, Mascilini F, Wynants L, Fischerova D, Testa AC, Franchi D, et al. Validation of ultrasound strategies to assess tumor extension and to predict high-risk endometrial cancer in women from the prospective IETA (International Endometrial Tumor Analysis)-4 cohort. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;55(1):115-24.
61. Akbayir O, Corbacioglu A, Numanoglu C, Guleroglu FY, Ulker V, Akyol A, et al. Preoperative assessment of myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma by transvaginal ultrasound. Gynecologic oncology. 2011;122(3):600-3.
62. Alcazar JL, Galvan R, Albela S, Martinez S, Pahisa J, Jurado M, et al. Assessing myometrial infiltration by endometrial cancer: uterine virtual navigation with three-dimensional US. Radiology. 2009;250(3):776-83.
63. Fishman A, Altaras M, Bernheim J, Cohen I, Beyth Y, Tepper R. The value of transvaginal sonography in the preoperative assessment of myometrial invasion in high

and low grade endometrial cancer and in comparison to frozen section in grade 1 disease. European journal of gynaecological oncology. 2000;21(2):128-30.
64. Mascilini F, Testa AC, Van Holsbeke C, Ameye L, Timmerman D, Epstein E. Evaluating myometrial and cervical invasion in women with endometrial cancer: comparing subjective assessment with objective measurement techniques. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42(3):353-8.
65. Green RW, Epstein E. Dynamic contrast-enhanced ultrasound improves diagnostic performance in endometrial cancer staging. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;56(1):96-105.
66. Eriksson LS, Lindqvist PG, Floter Radestad A, Dueholm M, Fischerova D, Franchi D, et al. Transvaginal ultrasound assessment of myometrial and cervical stromal invasion in women with endometrial cancer: interobserver reproducibility among ultrasound experts and gynecologists. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;45(4):476-82.
67. Nougaret S, Horta M, Sala E, Lakhman Y, Thomassin-Naggara I, Kido A, et al. Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. Eur Radiol. 2019;29(2):792-805.
68. Barwick TD, Rockall AG, Barton DP, Sohaib SA. Imaging of endometrial adenocarcinoma. Clinical radiology. 2006;61(7):545-55.
69. Duncan KA, Drinkwater KJ, Frost C, Remedios D, Barter S. Staging cancer of the uterus: a national audit of MRI accuracy. Clinical radiology. 2012;67(6):523-30.
70. Kinkel K, Forstner R, Danza FM, Oleaga L, Cunha TM, Bergman A, et al. Staging of endometrial cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Imaging. Eur Radiol. 2009;19(7):1565-74.
71. Manfredi R, Mirk P, Maresca G, Margariti PA, Testa A, Zannoni GF, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. Radiology. 2004;231(2):372-8.
72. Beddy P, O'Neill AC, Yamamoto AK, Addley HC, Reinhold C, Sala E. FIGO staging system for endometrial cancer: added benefits of MR imaging. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2012;32(1):241-54.
73. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, Mitchell DG, Reinhold C. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. Radiology. 2013;266(3):717-40.
74. Andreano A, Rechichi G, Rebora P, Sironi S, Valsecchi MG, Galimberti S. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2014;24(6):1327-38.
75. Berman ML, Ballon SC, Lagasse LD, Watring WG. Prognosis and treatment of endometrial cancer. American journal of obstetrics and gynecology. 1980;136(5):679-88.
76. Sayin NC, Varol FG, Yuce MA, Kaplan P, Ahmet N, Sut N, et al. Do routine preoperative imaging techniques facilitate the operation in endometrial cancer? Arch Gynecol Obstet. 2009;280(2):211-5.
77. Bansal N, Herzog TJ, Brunner-Brown A, Wethington SL, Cohen CJ, Burke WM, et al. The utility and cost effectiveness of preoperative computed tomography for patients with uterine malignancies. Gynecologic oncology. 2008;111(2):208-12.
78. Basu S, Li G, Alavi A. PET and PET-CT imaging of gynecological malignancies: present role and future promise. Expert review of anticancer therapy. 2009;9(1):75-96.
79. Kakhki VR, Shahriari S, Treglia G, Hasanzadeh M, Zakavi SR, Yousefi Z, et al. Diagnostic performance of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for detection of primary lesion and staging of endometrial cancer

patients: systematic review and meta-analysis of the literature. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2013;23(9):1536-43.
80. Park JY, Kim EN, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. Gynecologic oncology. 2008;108(3):486-92.
81. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Sugimura K. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer. Eur Radiol. 2009;19(6):1529-36.
82. Bollineni VR, Ytre-Hauge S, Bollineni-Balabay O, Salvesen HB, Haldorsen IS. High Diagnostic Value of 18F-FDG PET/CT in Endometrial Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. J Nucl Med. 2016;57(6):879-85.
83. Hu J, Zhang K, Yan Y, Zang Y, Wang Y, Xue F. Diagnostic accuracy of preoperative (18)F-FDG PET or PET/CT in detecting pelvic and para-aortic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2019;300(3):519-29.
84. Atri M, Zhang Z, Dehdashti F, Lee SI, Marques H, Ali S, et al. Utility of PET/CT to Evaluate Retroperitoneal Lymph Node Metastasis in High-Risk Endometrial Cancer: Results of ACRIN 6671/GOG 0233 Trial. Radiology. 2017;283(2):450-9.
85. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. World journal of surgery. 2008;32(6):964-70.
86. Lithner M, Zilling T. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery?: Vård i Norden; 1998.
87. Soslow RA, Tornos C, Park KJ, Malpica A, Matias-Guiu X, Oliva E, et al. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. Int J Gynecol Pathol. 2019;38 Suppl 1:S64-S74.
88. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. Am J Surg Pathol. 2013;37(6):874-81.
89. Chiang S, Soslow RA. Updates in diagnostic immunohistochemistry in endometrial carcinoma. Seminars in diagnostic pathology. 2014;31(3):205-15.
90. Bartosch C, Manuel Lopes J, Oliva E. Endometrial carcinomas: a review emphasizing overlapping and distinctive morphological and immunohistochemical features. Advances in anatomic pathology. 2011;18(6):415-37.
91. Kobel M, Ronnett BM, Singh N, Soslow RA, Gilks CB, McCluggage WG. Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas: Toward Increased Reproducibility. Int J Gynecol Pathol. 2019;38 Suppl 1:S123-S31.
92. Murali R, Davidson B, Fadare O, Carlson JA, Crum CP, Gilks CB, et al. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. Int J Gynecol Pathol. 2019;38 Suppl 1:S40-S63.
93. Malpica A. How to approach the many faces of endometrioid carcinoma. Mod Pathol. 2016;29 Suppl 1:S29-44.
94. Horvath LE, Yordan E, Malhotra D, Leyva I, Bortel K, Schalk D, et al. Multidisciplinary care in the oncology setting: historical perspective and data from lung and gynecology multidisciplinary clinics. Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology. 2010;6(6):e21-6.

95. Gatcliffe TA, Coleman RL. Tumor board: more than treatment planning--a 1-year prospective survey. Journal of cancer education : the official journal of the American Association for Cancer Education. 2008;23(4):235-7.
96. Greer HO, Frederick PJ, Falls NM, Tapley EB, Samples KL, Kimball KJ, et al. Impact of a weekly multidisciplinary tumor board conference on the management of women with gynecologic malignancies. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2010;20(8):1321-5.
97. Lamb BW, Brown KF, Nagpal K, Vincent C, Green JS, Sevdalis N. Quality of care management decisions by multidisciplinary cancer teams: a systematic review. Annals of surgical oncology. 2011;18(8):2116-25.
98. Lamb BW, Green JS, Benn J, Brown KF, Vincent CA, Sevdalis N. Improving decision making in multidisciplinary tumor boards: prospective longitudinal evaluation of a multicomponent intervention for 1,421 patients. Journal of the American College of Surgeons. 2013;217(3):412-20.
99. Stalberg K, Bjurberg M, Borgfeldt C, Carlson J, Dahm-Kahler P, Floter-Radestad A, et al. Lymphovascular space invasion as a predictive factor for lymph node metastases and survival in endometrioid endometrial cancer - a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study. Acta Oncol. 2019;58(11):1628-33.
100. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. European journal of cancer. 2015;51(13):1742-50.
101. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, McConechy MK, Britton H, Hussein YR, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. Am J Surg Pathol. 2018;42(5):561-8.
102. Jorgensen SL, Mogensen O, Wu CS, Korsholm M, Lund K, Jensen PT. Survival after a nationwide introduction of robotic surgery in women with early-stage endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. European journal of cancer. 2019;109:1-11.
103. Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB, Grumbine FC, Montz FJ. Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. Gynecologic oncology. 2000;78(2):85-91.
104. Koskas M, Bendifallah S, Luton D, Darai E, Rouzier R. Safety of uterine and/or ovarian preservation in young women with grade 1 intramucous endometrial adenocarcinoma: a comparison of survival according to the extent of surgery. Fertil Steril. 2012;98(5):1229-35.
105. Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, Soslow RA, Dao F, Sonoda Y, et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? Gynecologic oncology. 2009;113(2):163-9.
106. Kroenke K, Strine TW, Spitzer RL, Williams JB, Berry JT, Mokdad AH. The PHQ-8 as a measure of current depression in the general population. J Affect Disord. 2009;114(1-3):163-73.
107. Garcia TS, Appel M, Rivero R, Kliemann L, Wender MC. Agreement Between Preoperative Endometrial Sampling and Surgical Specimen Findings in Endometrial Carcinoma. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2017;27(3):473-8.
108. Geppert B, Lonnerfors C, Bollino M, Persson J. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer-Feasibility, safety and lymphatic complications. Gynecologic oncology. 2018;148(3):491-8.

109. Persson J, Salehi S, Bollino M, Lonnerfors C, Falconer H, Geppert B. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. European journal of cancer. 2019;116:77-85.
110. Xin S, Wang Q, Xu J, Feng N, Li W, Deng F. Heteronuclear correlation experiments of (23)Na-(27)Al in rotating solids. Solid State Nucl Magn Reson. 2017;84:103-10.
111. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. Gynecologic oncology. 2017;146(2):405-15.
112. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer. 1987;60(8 Suppl):2035-41.
113. Creasman WT, Ali S, Mutch DG, Zaino RJ, Powell MA, Mannel RS, et al. Surgical-pathological findings in type 1 and 2 endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study on GOG-210 protocol. Gynecologic oncology. 2017;145(3):519-25.
114. Bollino M, Geppert B, Lonnerfors C, Falconer H, Salehi S, Persson J. Pelvic sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer-a simplified algorithm based on histology and lymphatic anatomy. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2020;30(3):339-45.
115. Persson J, Geppert B, Lonnerfors C, Bollino M, Masback A. Description of a reproducible anatomically based surgical algorithm for detection of pelvic sentinel lymph nodes in endometrial cancer. Gynecologic oncology. 2017;147(1):120-5.
116. Geppert B, Lonnerfors C, Bollino M, Arechvo A, Persson J. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer. Gynecologic oncology. 2017;145(2):256-61.
117. Rodolakis A, Biliatis I, Morice P, Reed N, Mangler M, Kesic V, et al. European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation: Clinical Recommendations for Fertility-Sparing Management in Young Endometrial Cancer Patients. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2015;25(7):1258-65.
118. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. American journal of obstetrics and gynecology. 2012;207(4):266.e1-12.
119. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(11):2159-66.
120. Miller D, Filiaci V, Flemming G. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic and recurrent endometrial carcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic oncology. 2012:125-771.
121. Khouri OR, Frey MK, Musa F, Muggia F, Lee J, Boyd L, et al. Neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced endometrial cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2019;84(2):281-5.

122. de Lange NM, Ezendam NPM, Kwon JS, Vandenput I, Mirchandani D, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced-stage endometrial cancer. Curr Oncol. 2019;26(2):e226-e32.
123. Hogberg T, Rosenberg P, Kristensen G, de Oliveira CF, de Pont Christensen R, Sorbe B, et al. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT) ± chemotherapy (CT) in early-stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991). Journal of Clinical Oncology. 2007;25(18_suppl):5503-.
124. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. European journal of cancer. 2010;46(13):2422-31.
125. Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, Abeler V, Duvillard P, Muller-Holzner E, et al. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. Am J Surg Pathol. 1999;23(9):1102-8.
126. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;2014(5):Cd010681.
127. de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(9):1273-85.
128. Modianova EA, Malenkov AG. [Tissue-specific depression of DNA synthesis by calcium salt-free liver and lung extracts that are able to increase the stability of cell linkage in the tissue]. Tsitologiia. 1975;17(10):1155-9.
129. Aloisi A, Casanova JM, Tseng JH, Seader KA, Nguyen NT, Alektiar KM, et al. Patterns of FIRST recurrence of stage IIIC1 endometrial cancer with no PARAAORTIC nodal assessment. Gynecologic oncology. 2018;151(3):395-400.
130. St Clair CM, Eriksson AG, Ducie JA, Jewell EL, Alektiar KM, Hensley ML, et al. Low-Volume Lymph Node Metastasis Discovered During Sentinel Lymph Node Mapping for Endometrial Carcinoma. Annals of surgical oncology. 2016;23(5):1653-9.
131. Plante M, Stanleigh J, Renaud MC, Sebastianelli A, Grondin K, Gregoire J. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: Does adjuvant treatment matter? Gynecologic oncology. 2017;146(2):240-6.
132. Martin-Hirsch PP, Bryant A, Keep SL, Kitchener HC, Lilford R. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(6):CD001040.
133. Kucera H, Knocke TH, Kucera E, Potter R. Treatment of endometrial carcinoma with high-dose-rate brachytherapy alone in medically inoperable stage I patients. Acta Obstet Gynecol Scand. 1998;77(10):1008-12.
134. Nguyen C, Souhami L, Roman TN, Clark BG. High-dose-rate brachytherapy as the primary treatment of medically inoperable stage I-II endometrial carcinoma. Gynecologic oncology. 1995;59(3):370-5.
135. Nguyen TV, Petereit DG. High-dose-rate brachytherapy for medically inoperable stage I endometrial cancer. Gynecologic oncology. 1998;71(2):196-203.
136. Suehiro Y, Okada T, Okada T, Anno K, Okayama N, Ueno K, et al. Aneuploidy predicts outcome in patients with endometrial carcinoma and is related to lack of CDH13 hypermethylation. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2008;14(11):3354-61.

137. Schwarz JK, Beriwal S, Esthappan J, Erickson B, Feltmate C, Fyles A, et al. Consensus statement for brachytherapy for the treatment of medically inoperable endometrial cancer. Brachytherapy. 2015;14(5):587-99.
138. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet. 2000;355(9213):1404-11.
139. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. Obstet Gynecol. 1980;56(4):419-27.
140. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic oncology. 2004;92(3):744-51.
141. Group AES, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. Lancet. 2009;373(9658):137-46.
142. Small W, Jr., Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, De Los Santos J, Gaffney D, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2008;71(2):428-34.
143. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet. 2010;375(9717):816-23.
144. Albano D, Zizioli V, Odicino F, Giubbini R, Bertagna F. Clinical and prognostic value of (18)F-FDG PET/CT in recurrent endometrial carcinoma. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2019;38(2):87-93.
145. Marnitz S, Kohler C. Current therapy of patients with endometrial carcinoma. A critical review. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]. 2012;188(1):12-20.
146. Morley GW, Hopkins MP, Lindenauer SM, Roberts JA. Pelvic exenteration, University of Michigan: 100 patients at 5 years. Obstet Gynecol. 1989;74(6):934-43.
147. Barakat RR, Goldman NA, Patel DA, Venkatraman ES, Curtin JP. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. Gynecologic oncology. 1999;75(1):99-102.
148. Scarabelli C, Campagnutta E, Giorda G, DePiero G, Sopracordevole F, Quaranta M, et al. Maximal cytoreductive surgery as a reasonable therapeutic alternative for recurrent endometrial carcinoma. Gynecologic oncology. 1998;70(1):90-3.
149. Bristow RE, Santillan A, Zahurak ML, Gardner GJ, Giuntoli RL, 2nd, Armstrong DK. Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. Gynecologic oncology. 2006;103(1):281-7.
150. Makker V, Hensley ML, Zhou Q, Iasonos A, Aghajanian CA. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with doxorubicin in patients progressing after paclitaxel/carboplatin: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience from 1995 to 2009. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2013;23(5):929-34.

151. Grisham RN, Adaniel C, Hyman DM, Ma W, Iasonos A, Aghajanian C, et al. Gemcitabine for advanced endometrial cancer: a retrospective study of the Memorial sloan-Kettering Cancer Center experience. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2012;22(5):807-11.
152. Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, Reid GC. Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(9):2360-4.
153. Lincoln S, Blessing JA, Lee RB, Rocereto TF. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic oncology. 2003;88(3):277-81.
154. Nagao S, Nishio S, Michimae H, Tanabe H, Okada S, Otsuki T, et al. Applicability of the concept of "platinum sensitivity" to recurrent endometrial cancer: the SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study. Gynecologic oncology. 2013;131(3):567-73.
155. Rubinstein M, Halpenny D, Makker V, Grisham RN, Aghajanian C, Cadoo K. Retreatment with carboplatin and paclitaxel for recurrent endometrial cancer: A retrospective study of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. Gynecol Oncol Rep. 2019;28:120-3.
156. Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(12):CD007926.
157. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999;17(6):1736-44.
158. Lentz SS, Brady MF, Major FJ, Reid GC, Soper JT. High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1996;14(2):357-61.
159. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, Lentz SS, Mannel R, Andersen W, et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic oncology. 2004;92(1):10-4.
160. Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, Lentz SS, Sorosky J, Armstrong DK, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic oncology. 2004;92(1):4-9.
161. Rendina GM, Donadio C, Fabri M, Mazzoni P, Nazzicone P. Tamoxifen and medroxyprogesterone therapy for advanced endometrial carcinoma. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1984;17(4):285-91.
162. Ma BB, Oza A, Eisenhauer E, Stanimir G, Carey M, Chapman W, et al. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers--a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2004;14(4):650-8.
163. Rose PG, Brunetto VL, VanLe L, Bell J, Walker JL, Lee RB. A phase II trial of anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic oncology. 2000;78(2):212-6.

164. Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, Greer B, McMeekin DS, Rose PG, et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(16):2259-65.
165. Simpkins F, Drake R, Escobar PF, Nutter B, Rasool N, Rose PG. A phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced and recurrent endometrial carcinoma (EMCA). Gynecologic oncology. 2015;136(2):240-5.
166. Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N, Pignata S, Pietragalla A, Sonetto C, et al. Carboplatin-paclitaxel compared to Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 - A randomized phase II trial. Gynecologic oncology. 2019;155(3):406-12.
167. Aghajanian C, Filiaci V, Dizon DS, Carlson JW, Powell MA, Secord AA, et al. A phase II study of frontline paclitaxel/carboplatin/bevacizumab, paclitaxel/carboplatin/temsirolimus, or ixabepilone/carboplatin/bevacizumab in advanced/recurrent endometrial cancer. Gynecologic oncology. 2018;150(2):274-81.
168. Alvarez EA, Brady WE, Walker JL, Rotmensch J, Zhou XC, Kendrick JE, et al. Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic oncology. 2013;129(1):22-7.
169. Vergote I, Powell MA, Teneriello MG, Miller DS, Garcia AA, Mikheeva ON, et al. Second-line lenvatinib in patients with recurrent endometrial cancer. Gynecologic oncology. 2020;156(3):575-82.
170. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 2015;372(26):2509-20.
171. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017;357(6349):409-13.
172. Kanopiene D, Vidugiriene J, Valuckas KP, Smailyte G, Uleckiene S, Bacher J. Endometrial cancer and microsatellite instability status. Open Med (Wars). 2015;10(1):70-6.
173. Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ, Brose MS, Cohn AL, Mier J, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2019;20(5):711-8.
174. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, Oaknin A, Mier J, Cohn AL, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(26):2981-92.
175. Taylor MH, Lee CH, Makker V, Rasco D, Dutcus CE, Wu J, et al. Phase IB/II Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma, Endometrial Cancer, and Other Selected Advanced Solid Tumors. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(11):1154-63.
176. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi33-8.
177. Warr D. Prognostic factors for chemotherapy induced nausea and vomiting. Eur J Pharmacol. 2014;722:192-6.

178. Bush RS. The significance of anemia in clinical radiation therapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1986;12(11):2047-50.
179. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. Jama. 2013;309(13):1359-67.
180. Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. Oncologist. 1999;4(1):1-10.
181. Sekse RJ, Hufthammer KO, Vika ME. Fatigue and quality of life in women treated for various types of gynaecological cancers: a cross-sectional study. J Clin Nurs. 2015;24(3-4):546-55.
182. Janelsins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA, Morrow GR. An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. Semin Oncol. 2011;38(3):431-8.
183. Vega JN, Dumas J, Newhouse PA. Self-reported chemotherapy-related cognitive impairment compared with cognitive complaints following menopause. Psychooncology. 2018;27(9):2198-205.
184. Vitali M, Ripamonti CI, Roila F, Proto C, Signorelli D, Imbimbo M, et al. Cognitive impairment and chemotherapy: a brief overview. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;118:7-14.
185. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. CA Cancer J Clin. 2015;65(2):123-38.
186. Ahlin R, Sjoberg F, Bull C, Steineck G, Hedelin M. [Differing dietary advice are given to gynaecological and prostate cancer patients receiving radiotherapy in Sweden]. Lakartidningen. 2018;115.
187. Hofsjo A, Bohm-Starke N, Blomgren B, Jahren H, Steineck G, Bergmark K. Radiotherapy-induced vaginal fibrosis in cervical cancer survivors. Acta Oncol. 2017;56(5):661-6.
188. Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, Bell J, Mannel RS, Gynecologic Oncology Group S. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(4):587-92.
189. Biglia N, Bounous VE, Sgro LG, D'Alonzo M, Gallo M. Treatment of climacteric symptoms in survivors of gynaecological cancer. Maturitas. 2015;82(3):296-8.
190. Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. European journal of cancer. 2014;50(9):1628-37.
191. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2004;73(2):153-62.
192. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. Breast cancer (Tokyo, Japan). 2006;13(3):300-7.
193. Prochazka M, Granath F, Ekbom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. European journal of cancer. 2002;38(11):1520-5.

194. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. Breast (Edinburgh, Scotland). 2013;22(5):634-8.
195. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. Cancer. 2007;109(4):650-7.
196. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(3):392-8.
197. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2004;73(3):367-71.
198. Malekzadeh F, et al. Naturläkemedel och hormonpreparat - potentiell risk för bröstcancerpatienter 2005:102.
199. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. . Läkartidningen. 2005:102.
200. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. Journal of general internal medicine. 2011;26(2):162-9.
201. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2010;14(11):1732-41.
202. Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. British journal of anaesthesia. 2009;102(3):297-306.

KAPITEL 22

Vårdprogramgruppen

22.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

22.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Ordförande: Caroline Lundgren
Med.dr, överläkare gynekologisk onkologi, sektionen för gynekologisk cancer, Karolinska sjukhuset

Elisabeth Epstein
Docent, överläkare, gynekolog, ultraljudsspecialist, sektionen för gynekologisk cancer, Karolinska sjukhuset

Henrik Falconer
Docent, överläkare, sektionen för gynekologisk cancer, Karolinska sjukhuset

Annika Holmqvist
Gyn onkolog Linköping

Jenny Jönsson
Med.dr, specialistläkare i onkologi och gynekologisk onkologi, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Henrik Leonhardt
Med.dr, överläkare, Buk-Kärlsektionen, Radiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Evelyn Lundin
Med.dr, överläkare, Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

Åsa Lång
Gynonkolog Göteborg

Britt-Marie Moberg
Patientföreträdare

Janusz Marcickiewicz
Med.dr, överläkare, Hallands sjukhus

Anna Måsbäck
Med.dr, överläkare, Klinisk patologi i Lund, Labmedicin Skåne

Evangelina Moriati gynkirurg Umeå

Jan Persson
Överläkare, Professor, Kvinnokliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund

Ruth Sanchez Hermansson
Överläkare, gynekologisk onkologi, Universitetssjukhus, Örebro

Karin Stålberg,
Docent, Överläkare, Kvinnokliniken, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Åsa Åkesson
Överläkare, Kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Omvårdnadsrepresentanter

Christin Borg, Sjuksköterska, Kvinnokliniken Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Ruffa Herlitz, Kontaktsjuksköterska, Onkologen, Lund

Josefine Stenqvist, Sjuksköterska, Kvinnokliniken Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Christina Stigsson, Sjuksköterska, Kvinnokliniken Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

22.3 Adjungerade författare

Britta Lindqvist biträdande överläkare, gynekologisk onkologi, sektionen för gynekologisk cancer, Karolinska sjukhuset

Kristina Aglund, Överläkare, Onkologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus

Per Rosenberg, representant kvalitetsregister

Thomas Högberg, representant kvalitetsregister

22.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat till tidigare versioner av vårdprogrammet: Julia Bak, Maria Bjurberg, Preben Kjölhede, Shokoufeh Manouchehr, Katarina Shanbhag, Boel Söderén och Bengt Tholander.

22.5 Stödteam, verksamma vid RCC Väst

Ewa Carlsson-Lalloo, utvecklingsledare vård
Malin Samuelsson, utvecklingsledare vård
Christian Staf, statistiker
Claudia Adok, statistiker
Susanne Amsler Nordin, administrativ koordinator

22.6 Jäv och andra bindningar

Medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum Väst.

22.7 Vårdprogrammets förankring

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till landstingens linjeorganisationer för kommentarer kring organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till profession och patientföreningar.

Under remissrundan har nedan listade organisationer* lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från enskilda kliniker och företrädare för patienter och profession.
**Listas efter remissrundan är klar*

Efter remissrundan har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen samt fastställts av RCC:s samverkansnämnd.



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se