Remissrunda – Nationellt vårdprogram för Livmoderkroppscancer

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

Remissvaren lämnas via webbformuläret som hittas här.

Lämna remissvaret senast **2026-06-12**, sedan stängs formuläret.

Vid frågor, kontakta nationellt.kunskapsstod.cancer@vgregion.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.

På vårdprogramgruppens vägnar

Karin Glimskär Stålberg
Ordförande, vårdprogramgruppen för Livmoderkroppscancer

Regionala 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

Nationell konsekvensbeskrivning – Nationellt vårdprogram för Livmoderkroppscancer

Datum: 2026-03-26

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

Incidens och prevalens

Ca 1500 kvinnor per år får diagnosen i Sverige (data från 2024)

Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning

Cirka 65% behandlas bara med kirurgi. Cirka 4% får ingen/palliativ behandling. Cirka 22% får kirurgi samt adjuvant radio/kemoterapi. Resterande får kombinationer av onkologisk behandling utan kirurgi. (Data från Kvalitetsregister)

I dagsläget är majoriteten aktuella för uppföljning med läkarbesök i mellan 3-5 år efter avslutad behandling. Enligt denna revidering kommer cirka 50% av patienterna (de med låg risk för återfall) istället ha patientinitierad uppföljning istället för schemalagda läkarbesök.

Huvudsakliga förändringar

Huvudsakliga förändringar version 4.0

- Genomgång av hela NVP med revidering av språk och uppdatering av referenser

- **Kapitel 9 patologi:**
  - Definitionen av LVSI (lymfovaskulär inväxt) i tre grupper: ingen, fokal (<5 kärl) eller extensiv LVSI (≥ 5 involverade kärl),
  - Definition av mesonefrisk liknande tumör
  - Andra mindre justeringar

- **Avsnitt 10.4.1 Införande av FIGO 2023 stadieindelning:**
  - Den nya internationella stadieindelningen innebär inklusion av både anatomisk utbredning, LVSI samt molekylär klassificering (ffa p53 mutation och POLE-mutation) i tumörstadium, vilket ska ge ett bättre prognostiskt och behandlingsprediktivt underlag.
  - FIGO 2023 införs i kvalitetsregistret 2027 och under en övergångsperiod kommer registrering ske parallellt med FIGO 2009.
  - Intramukosal växt har återinförts enligt nya FIGO 2023 och definition av ER-positiva tumörer.

Regionala 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

- **Avsnitt 12.3**
  - Onkologisk behandling: ny behandlingsalgoritm baserat på FIGO 2023. Rekommendationerna om adjuvant behandling utgår från de fyra molekylära subtyperna POLE-mutation, dMMR/MSI-H, NSMP och p53-abnormal. Nytillkommet är även att östrogenreceptor (ER) uttryck påverkar behandlingsval i subgrupp NSMP (non-specific molecular profile)
  - Alla stadier av p53-abnormal (cirka 20% av patienterna) klassas som högriskgrupp för återfall enligt ESGO-ESTRO-ESP:s riktlinjer 2025, med enda undantaget för tumörer helt utan myometrieinvasion (stadium 1A1). Samtliga stadier kommer rekommenderas 6 kurer adjuvant cytostatikabehandling. Tidigare rekommenderades 4-6 kurer cytostatika beroende på stadium, och vid stadium IIIB och IIIC rekommenderades utöver 4 kurer cytostatika även fem veckors adjuvant strålbehandling. De nya rekommendationerna överensstämmer med övriga nordiska länder och anges som ett av flera behandlingsalternativ i europeiska riktlinjer.
  - Stadium I–II med POLE-muterad subtyp, dMMR/MSI-H subtyp eller NSMP subtyp med låggradig endometrioid och ER-positiv tumör kommer klassas som lågrisktumörer och rekommenderas inte längre adjuvant behandling. Tidigare utgick behandling från histologi, och en del av dessa rekommenderades adjuvant behandling med fyra kurer cytostatika.
  - Riskfaktorn ITC (isolerade tumörceller i portvaktskörtlar) tas bort som enskild indikation för adjuvant behandling (överensstämmande med europeiska riktlinjer). Tidigare rekommenderades patienter med ITC i minst två lymfkörtlar adjuvant behandling med fyra kurer cytostatika följt av strålbehandling i fem veckor.
  - Sammantaget förväntas cirka 50-100 färre patienter ha indikation för strålbehandling varje år.

- **• Avsnitt 17.6 Uppföljning**
  - Enligt en uppdelning i tre grupper enligt risken för återfall, så kommer en lågriskgrupp (ca 50% av patienter) bara att regelmässigt rekommenderas ett postoperativt läkarbesök, och därefter patientinitierad uppföljning. Den medelhöga riskgruppen rekommenderas läkarbesök 2g/år i 3 år, och gruppen med högst risk för återfall, läkarbesök 2-3 gånger/år i 5 år (DT enligt läkarbedömning). I tidigare version fanns ingen uppdelning beroende på återfallsrisk.

- **Avsnitt 17.8. Menopausala hormonbehandling**
  - Utökade rekommendationer för östrogenbehandling efter avslutad behandling för premenopausala kvinnor.

- **Omvårdnadsdelar uppdaterade**

Förändringar av verksamhet och organisation

- **Behandling:** Andelen kvinnor som rekommenderas adjuvant strålbehandling minskar, då rekommendationen för p53 muterade tumörer och ITC tas bort (ca 50-100 färre per år). Vid p53-mutation kommer två extra cytostatikakurer rekommenderas jämfört med idag. Något färre patienter kommer rekommenderas adjuvant cytostatikabehandling vid tidigt stadium jämfört med idag.
- **Uppföljning:** Ca hälften av kvinnor med livmoderkroppscancer rekommenderas inte längre uppföljningsprogram med läkarbesök. En uppföljning med kontaktsjuksköterska kan vara aktuell. Viktigt att de regioner som har utremitterat kontroller till privata aktörer ser över tillgängligheten för dessa kvinnor, så att de ej hamnar mellan stolarna.

Centralisering och decentralisering

Ingen förändring.

Ökade kostnader

Möjligen kan borttagande av läkaruppföljning för en del av patienterna innebära behov av utökad tillgänglighet till kontaktsjuksköterska för telefonuppföljning, vilket istället kan ge en liten kostnadsökning.

Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

Borttagande av regelmässiga läkarkontroller för ca hälften av patienterna bör leda till en större besparing.

En minskning av gruppen patienter som rekommenderas adjuvant strålbehandling ger en besparing (majoriteten av dessa patienter kommer dock rekommenderas två extra cytostatikakurer jämfört med idag). Något färre patienter kommer rekommenderas adjuvant cytostatikabehandling vid tidigt stadium jämfört med idag.

Etiska aspekter

Borttagande av regelmässiga läkarbesök för uppföljning skulle kunna leda till ökad oro hos vissa patienter. Dock har tidigare studier visat att patientinitierad uppföljning verkar uppskattas hos patienter med gynekologisk cancer. Dock är det viktigt med en enkel väg att nå rätt instans vid symtom eller frågor. En planerad studie med deltagare från vårdprogramgruppen är i planeringsfas. Där kommer detta att följas upp med bl.a. enkätstudier.

Livmoder-kroppscancer

(endometrie-/corpuscancer)

Nationellt vårdprogram

2026-04-15 Remissversion version 4.0

REMISSVERSION

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1 8
Sammanfattning 8

Kapitel 2 10
Inledning 10
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 10
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version 12
2.3 Standardiserat vårdförlopp 13
2.4 Lagstöd 13
2.5 Evidensgradering 14
2.6 Förkortningar och begreppsförklaringar 15

Kapitel 3 17
Mål med vårdprogrammet 17

Kapitel 4 18
Bakgrund och orsaker 18
4.1 Epidemiologi 18
4.2 Orsaker och riskfaktorer 21
4.2.1 Orsaker och riskfaktorer 21

Kapitel 5 23
Primär prevention 23
5.1 Levnadsvanor 23

Kapitel 6 24
Screening 24

Kapitel 7 25
Ärftlighet 25
7.1 Lynchs syndrom 25
7.2 Cowdens syndrom 27

REMISSVERSION

Kapitel 8 28
Symtom och tidig utredning 28

8.1 Symtom och kliniska fynd 28
8.1.1 Symtom 28
8.1.2 Kliniska fynd 29

8.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp 30

8.3 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke 30

8.4 Icke-invasiva cellförändringar i endometriet 30
8.4.1 Endometriehyperplasi utan atypi 31
8.4.2 Endometrial intraepitelial neoplasi (EIN) 31
8.4.3 Seröst endometrialt intraepitelialt karcinom (SEIC) 33

Kapitel 9 34
Diagnostik 34

9.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp 34

9.2 Provtagning för att verifiera livmoderkroppscancer 34
9.2.1 Endometriebiopsi 34
9.2.2 Hysteroskopi med riktad biopsi 34
9.2.3 Abrasio (skrapning) 35

9.3 Bilddiagnostik 35
9.3.1 Bilddiagnostiska metoder 35
9.3.2 Primärutredning 38

9.4 Patologisk diagnostik 38

9.5 Diagnosbesked 38

Kapitel 10 41
Kategorisering av tumören 41

10.1 Patologins roll i den diagnostiska processen 41

10.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet 42
10.2.1 Provhantering 42

10.3 Anamnestisk remissinformation 43
10.3.1 Remissinnehåll 43

10.4 Klassificering av tumören 43
10.4.1 Klassificering av tumören 44
10.4.2 Klassifikationsregler 45
10.4.3 Histologiska undergrupper 45
10.4.4 Immunhistokemi 48
10.4.5 Lymfovaskulär invasion (LVSI) 49
10.4.6 Molekylära undersökningar 49
10.4.7 Eftergranskning av PAD 52

REMISSVERSION

10.4.8 Stadieindelning 52

Kapitel 11 55
Multidisciplinär konferens 55

Kapitel 12 57
Primär behandling 57

12.1 Val av behandling 57

12.2 Kirurgi 58
12.2.1 Bevarande av äggstockar 59
12.2.2 Portvaktskörteldiagnostik 59

12.3 Onkologisk behandling 64
12.3.1 Primär läkemedelsbehandling 65
12.3.2 Isolerade tumörceller (ITC) 68
12.3.3 Adjuvant behandling utifrån molekylär subtyp 68
12.3.4 Strålbehandling 75

12.4 Fertilitetsbevarande handläggning 80

Kapitel 13 83
Återfall 83

13.1 Bilddiagnostik 84

13.2 Kirurgi 84

13.3 Läkemedelsbehandling 85
13.3.1 Cytostatikabehandling 85
13.3.2 Målriktad behandling 86

13.4 Strålbehandling 92
13.4.1 Vagina och bäcken 92
13.4.2 Övriga lokalisationer 93

Kapitel 14 94
Palliativ vård och palliativa insatser 94

Kapitel 15 95
Omvårdnad 95

15.1 Kontaktsjuksköterska 95

15.2 Min vårdplan 96

15.3 Aktiva överlämningar 97

15.4 Omvårdnadsåtgärder 97
15.4.1 Fatigue 98
15.4.2 Fertilitet 99

REMISSVERSION

15.4.3 Lymfödem 99
15.4.4 Nutrition 100
15.4.5 Psykosocialt stöd 101
15.4.6 Sexuell hälsa 102
15.4.7 Smärta 105

15.5 Omvårdnad vid kirurgisk behandling 106
15.5.1 Preoperativ omvårdnad 106
15.5.2 Postoperativ omvårdnad 107

15.6 Omvårdnad vid onkologisk behandling 108
15.6.1 Cytostatikabehandling 108

15.7 Omvårdnad vid målriktad och immunmodulerande behandling 116
15.7.1 Immunterapi 116
15.7.2 Målriktad per oral behandling 118

15.8 Omvårdnad i samband med strålbehandling 119

Kapitel 16 123
Egenvård och rehabilitering 123

16.1 Levnadsvanor 123
16.1.1 Tobak och nikotin 124
16.1.2 Alkohol 124
16.1.3 Fysisk aktivitet 124

16.2 Komplementär och integrativ medicin 124

16.3 Cancerrehabilitering 125
16.3.1 Återkommande behovsbedömning för patienter och närstående 125
16.3.2 Prehabilitering 126
16.3.3 Grundläggande och specialiserad rehabilitering 126
16.3.4 Bedömningsinstrument 127

Kapitel 17 128
Uppföljning 128

17.1 Mål med uppföljningen 128

17.2 Identifiering av rehabiliteringsbehov 128

17.3 Bakgrund och evidensläge för föreslagna uppföljningsintervall 129

17.4 Metod för att upptäcka återfall 130

17.5 Självrapportering av symtom 130

17.6 Uppföljning livmoderkroppscancer 131

17.7 Avslut av uppföljning efter cancerbehandling 132

17.8 Menopausal hormonbehandling (MHT) 133

REMISSVERSION

Kapitel 18 ..... **135**
Underlag för nivåstrukturering **135**

18.1 Implementering och centralisering av kirurgi vid livmoderkroppscancer 136

Kapitel 19 ..... **138**
Kvalitetsregister **138**

19.1 Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer 138

19.2 Cancerregistret 139

19.3 Svenska palliativregistret 139

Kapitel 20 ..... **141**
Kvalitetsindikatorer och målnivåer **141**

Kapitel 21 ..... **142**
Referenser **142**

Kapitel 22 ..... **166**
Vårdprogramsgruppen **166**

22.1 Vårdprogramsgruppens sammansättning 166

22.2 Vårdprogramsgruppens medlemmar 166

22.3 Adjungerade författare 168

22.4 Jäv och andra bindningar 168

22.5 Vårdprogrammets förankring 168

Bilaga 1 ..... **169**
Alternativ sekventiell molekylär klassificering **169**

Bilaga 2 ..... **170**
Postoperativ behandling, kirurgiskt stadium I–III, radikalt opererade **170**

Bilaga 3 ..... **172**
Ändringar tidigare versioner **172**

Bilaga 4 ..... **176**
Stadieindelning enligt FIGO 2009 ..... **176**

REMISSVERSION

Bilaga 5.....177
Version 2.0 Remissrunda med remissvar från regioner och organisationer.....177

REMISSVERSION

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 eftersom den vanligtvis upptäcks innan den är spridd, och 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. Obesitas är en stark riskfaktor och kan orsaka livmoderkroppscancer även hos yngre kvinnor.

Alarmsymtom: Det viktigaste symtomet är olaga vaginala blödningar. De allra flesta som drabbas av sjukdomen är postmenopausala, 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 slemhinna (≥ 5 mm) bör provtagning från endometriet utföras, antingen med endometriebiopsi, med fraktionerad abrasio eller via hysteroskopi. Vid godartat resultat och kvarstående blödningar bör undersökning med hysteroskopi och riktad provtagning utföras. Majoriteten av postmenopausblödningar har en benign orsak.

Vid bekräftad cancer utförs:

- DT thorax-buk för att bedöma eventuell spridning
- transvaginalt ultraljud för att bedöma lokal tumörutbredning
- vid behov MRT för att ytterligare kartlägga lokal tumörutbredning.

Klassifikation: Livmoderkroppscancer klassificeras i fyra molekylära subtyper.

POLE-muterade, dMMR/MSI-H, NSMP och p53-abnormal.

Multidisciplinär konferens (MDK): Patienter som är aktuella för fertilitetsbevarande behandling, de med misstänkt primärt spridd sjukdom och patienter med ett första återfall bör diskuteras på MDK.

REMISSVERSION

Stadieindelning görs efter kirurgi enligt det uppdaterade FIGO-systemet (2023). I en övergångsperiod registreras även stadium enligt FIGO 2009.

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

Primärbehandling vid livmoderkroppscancer är oftast kirurgi. Den bör utföras av en gynekologisk tumörkirurg. Ingreppet bör i första hand utföras minimalinvasivt och innefatta operation av livmoder, äggledare och äggstockar. Fertilitetsbevarande behandlingar och bevarande av äggstockar kan övervägas i utvalda fall. 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.

Majoriteten av patienter med livmoderkroppscancer är färdigbehandlade efter kirurgin, men patienter med spridd sjukdom eller vissa riskfaktorer 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. Vid avancerat tumörstadium rekommenderas även tillägg av PD-(L)1-hämmare.

Behandling vid återfall: Patienter med återfall bör diskuteras vid en multidisciplinär konferens för att bedöma möjligheten till kurativ syftande behandling i form av strålbehandling eller kirurgi. I annat fall rekommenderas läkemedelsbehandling eller anslutning till palliativ vård.

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

REMISSVERSION

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller för cancer som utgår 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. Livmodersarkom, som utgår från livmoderväggen och stödjevävnad, behandlas i en speciell bilaga till vårdprogrammet för mjukdelssarkom, och berörs därför inte i detta vårdprogram, se Nationellt vårdprogram Buksarkom bilaga gynekologiska sarkom.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2026-XX-XX. 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 bilaga 3
2018-06-27	Version 1.2 – förändringar jämfört med tidigare version, se bilaga 3
2021-06-15	Version 2.0 – förändringar jämfört med tidigare version, se bilaga 3
2024-06-18	Version 3.0-– förändringar jämfört med tidigare version, se bilaga 3
2025-08-19	Version 3.1 -– förändringar jämfört med tidigare version, se bilaga 3
2026-03-10	Version 3.2 -– förändringar jämfört med tidigare version, se bilaga 3

REMISSVERSION

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

REMISSVERSION

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Version 4.0, 2026-XX-XX

Huvudsakliga förändringar version 4.0

Genomgång av hela NVP med revidering av språk och uppdatering av referenser

Avsnitt 10.4 Klassificering av tumören

- Definitionen av LVSI (lymfovaskulär inväxt) i tre grupper:
  - ingen,
  - fokal (<5 kärl) eller
  - extensiv LVSI (≥ 5 involverade kärl),
- Definition av intramukosal växt
- Definition av östrogenpositiva (ER) tumörer

Avsnitt 10.4.8 Stadieindelning enligt FIGO 2023.

- Den nya internationella stadieindelningen innebär inklusion av både anatomisk utbredning, LVSI samt molekylär klassificering i tumörstadium, vilket ska ge ett bättre prognostiskt och behandlingsprediktivt underlag
- FIGO 2023 införs i kvalitetsregistret 2027 och under en övergångsperiod kommer registrering ske parallellt med FIGO 2009.

Avsnitt 12.3 Onkologisk behandling,

- Ny behandlingsalgoritm som är baserad på FIGO 2023 där rekommendationerna om adjuvant behandling utgår från de fyra molekylära subtyperna POLE-mutation, dMMR/MSI-H, NSMP och p53-abnormal. Östrogenreceptor (ER) uttryck påverkar behandlingsval i subgrupp NSMP (non-specific molecular profile)
- Alla stadier av p53-abnormal med undantag för tumörer helt utan myometrieinvasion (stadium 1A1) rekommenderas 6 kurer adjuvant cytostatikabehandling.
- Stadium I–II med POLE-muterad subtyp, dMMR/MSI-H subtyp eller NSMP subtyp med låggradig endometrioid och ER-positiv tumör kommer klassas som lågrisktumörer och rekommenderas inte längre adjuvant behandling.
- Riskfaktorn ITC (isolerade tumörceller i portvaktskörtlar) tas bort som enskild indikation för adjuvant behandling, i överensstämmande med europeiska riktlinjer.

REMISSVERSION

Avsnitt 17.6 Uppföljning.

- Rekommendation delas i tre grupper enligt risken för återfall.
- Låg risk: ett postoperativt läkarbesök, och därefter patientinitierad uppföljning.
- Medelhög risk: läkarbesök 2g/år i 3 år
- Hög risk: läkarbesök 2-3g/år i 5 år (CT enligt läkarbedömning).

Avsnitt 17.8

- Menopausal hormonterapi
  Utökade rekommendationer för östrogenbehandling efter avslutad behandling för premenopausala kvinnor.

Kapitel 15 Omvårdnad är uppdaterad.

Kapitel 16 Egenvård och rehabilitering är uppdaterad.

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För livmoderkroppscancer finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget som gäller sedan 2017 med tillägg av mindre revideringar.

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

REMISSVERSION

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 §). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda en fast vårdkontakt samt information om möjlighet till en ny medicinsk bedömning, även i 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** (9 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt och 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 ta hänsyn till barn som är anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

Alla patienter har rätt till en ny medicinsk bedömning angående sin behandling. När patienten så önskar skriver behandlande läkare en remiss för ny medicinsk bedömning till en annan mottagning i Sverige. När bedömningen där är klar diskuterar patienten och läkaren svaret samt vilket behandlingsalternativ som är mest lämpligt. Mer information finns på sidan Ny medicinsk bedömning vid cancer på RCC:s webbplats.

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.

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 behövt utfärdat rekommendationer trots bristfällig vetenskaplig evidens.

REMISSVERSION

Tillförlitligheten i rekommendationer klassificeras enligt GRADE i fyra nivåer:

(++++) Det sammanvägda resultatet har hög tillförlitlighet.
(+++) Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet.
(++) Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet.
(+) Det sammanvägda resultatet har mycket låg tillförlitlighet. (Det innebär att det inte går att bedöma om resultatet stämmer.)

När det saknas studier som uppfyller inklusionskriterierna anges ”studier saknas”, utan klassificering.

Läs mer om systemet på SBU:s metodbok.

2.6 Förkortningar och begreppsförklaringar

Förkortning/begrepp	Förklaring
Adjuvant behandling	Tilläggsbehandling till den potentiellt botande behandlingen
AUC	Area under curve
CTV	Targetdefinition (Clinical Target Volume)
DostarKarPak	Dostarlimab, karboplatin och paklitaxel
DT	Datortomografi
EIN	Endometrial intraepitelial neoplasi
ER	Östrogenreceptor
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESP	European Society of Pathology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
ESUR	European Society for Urogenital Radiology
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstretics, stadieindelning och histologisk gradering enligt FIGO
HR	Hazard ratio
ICG	Indocyaningrönt
IDS	Interval debulking surgery
ITC	Isolerade tumörceller
KarPak	Karboplatin och paklitaxel
KI	Konfidensintervall
LVSI	Lymphovascular space invasion (lymfovaskulär invasion)
MMR	Mismatch repair-proteiner

REMISSVERSION

Förkortning/begrepp	Förklaring
MRT	Magnetisk resonanstomografi
MSI, MSI-H	Mikrosatellitinstabilitet (hög)
NACT	Neoadjuvant chemotherapy, preoperativ cytostatikabehandling
Neoadjuvant	Inledande cancerbehandling (cytostatika, strålning, hormon- eller immunterapi) som ges *före* huvudbehandlingen, oftast operation
NSMP	No specific molecular profile (ingen specifik molekylär profil)
PAD	Patologisk anatomisk diagnos
PET-DT	Positronemissionstomografi med datortomografi
PgR	Progesteronreceptor
POLE	Polymerase epsilon
SEIC	Seröst endometrialt intraepitelialt karcinom
SOEB	Salpingooforektomi bilateralt
WHO	Världshälsoorganisationen

REMISSVERSION

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

De övergripande målen för vårdprogrammet är att utveckla riktlinjer för god och likvärdig vård för 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 här 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.

REMISSVERSION

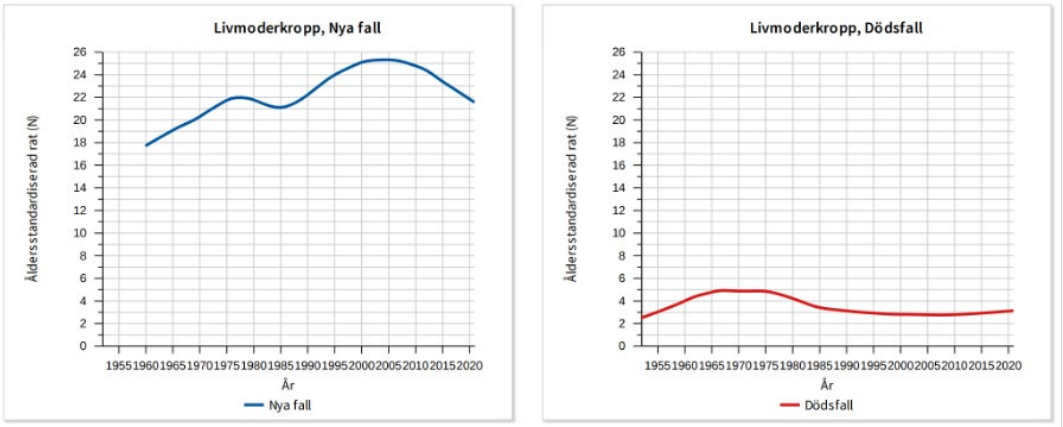
KAPITEL 4

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.

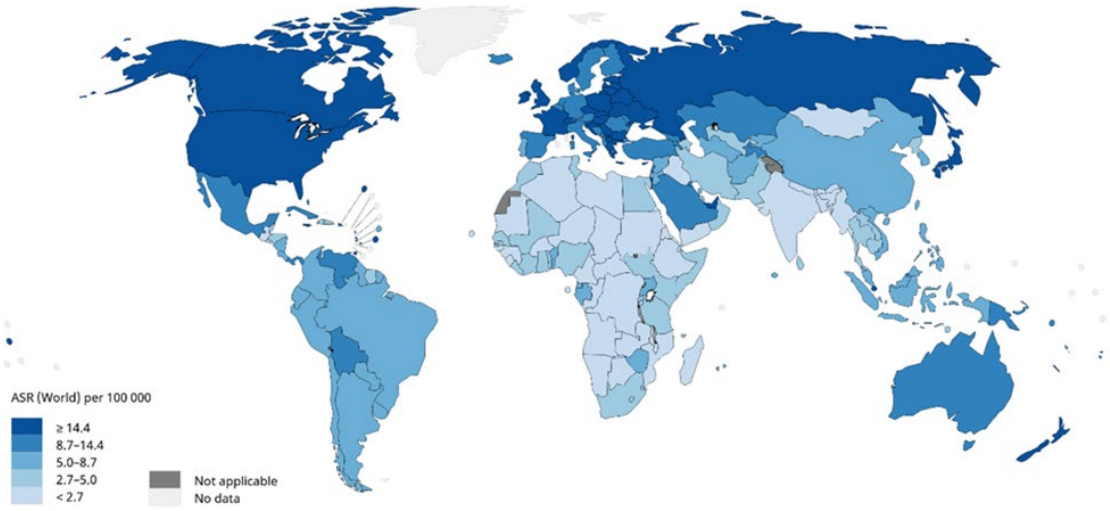
Figur 1. Antal nya fall per år i Sverige med livmoderkroppscancer samt dödsfall per 100 000 personer. Källa: Nordcan 2023



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, eftersom riskfaktorer för livmoderkroppscancer inkluderar övervikt, diabetes mellitus och sen menopaus samt en åldrande population. I USA har obesitasepidemin 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 cancerformen hos kvinnor, med 417 000 nya fall diagnostiserade 2020, se mer på World Cancer Research Fund, Endometricancerstatistik. Antalet nydiagnostiserade fall (incidensen) av livmoderkroppscancer är ojämnt fördelat över världen. Incidensen är högst i västvärlden och lägst i Indien och Afrika (se figur 2).

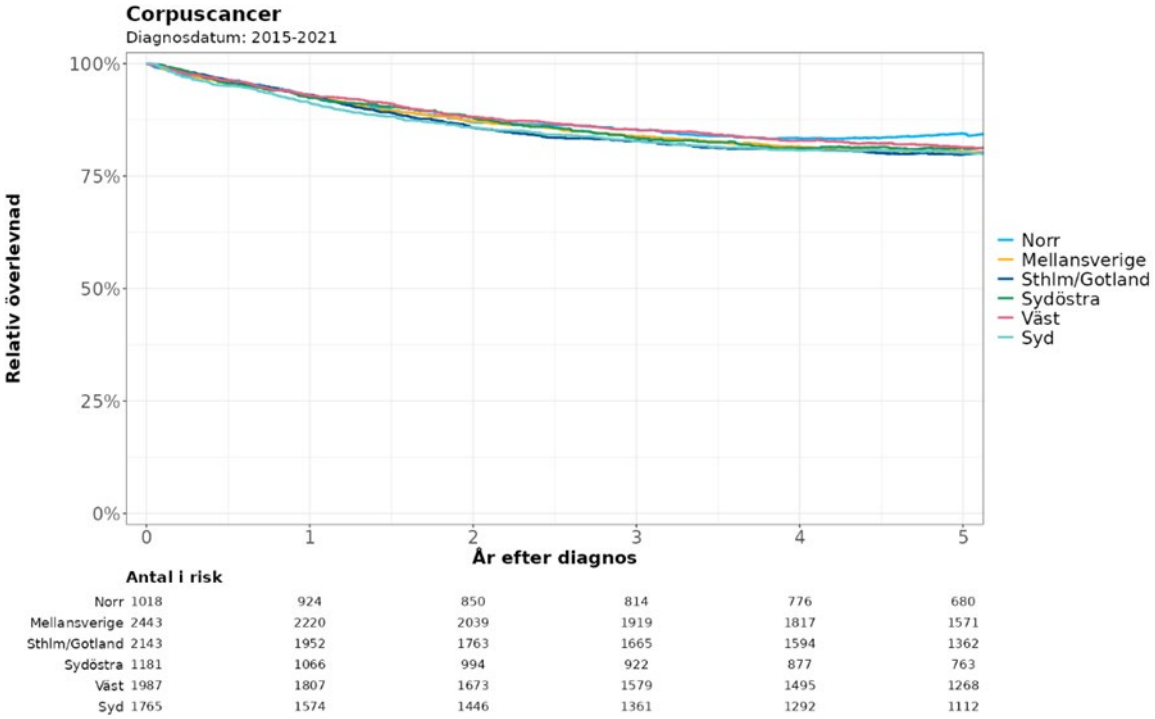
Figur 2. Geografisk spridning av livmoderkroppscancer, antal fall per 100 000 kvinnor. Åldersstandardiserad incidens mot världsbefolkningen. Källa: WHO 2018



Den relativa överlevnaden i sjukdomen är förhållandevis god och det finns inga signifikanta skillnader mellan de olika regionerna (se figur 3). Av de 7 572 patienter som registrerades i det nationella kvalitetsregistret 2018–2022 upptäcktes 66 % i stadium I. Det är en lätt sjunkande tendens från vad som angavs i föregående version av vårdprogrammet: 71 % i stadium I fram till 2018. Detta bör rimligen bero på att det under det aktuella tidsspannet utförts körtelutrymning i större omfattning, och därmed har fler hittats i stadium IIIC än tidigare.

REMISSVERSION

Figur 3. Relativ överlevnad per sjukvårdsregion för livmoderkroppscancer. Diagnosår 2015–2021. Källa: Nationella kvalitetsregistret för gynekologisk cancer



Antal i risk

Norr	1018	924	850	814	776	680
Mellansverige	2443	2220	2039	1919	1817	1571
Sthlm/Gotland	2143	1952	1763	1665	1594	1362
Sydöstra	1181	1066	994	922	877	763
Väst	1987	1807	1673	1579	1495	1268
Syd	1765	1574	1446	1361	1292	1112

REMISSVE

4.2 Orsaker och riskfaktorer

Sammanfattning

- Tillstånd med höga östrogennivåer utan balans av progesteron innebär ökad risk för livmoderkroppscancer. (++++)
- Övervikt är en riskfaktor för livmoderkroppscancer. (++++)
- Sjukdomar såsom diabetes och hypertoni ökar risken för att drabbas av livmoderkroppscancer. (+++)
- Tamoxifenbehandling medför en ökad risk för livmoderkroppscancer. (+++)
- Ärftlighet (speciellt Lynchs syndrom) är en stark riskfaktor för livmoderkroppscancer. (++++) Se avsnitt 10.4 Klassificering av tumören

4.2.1 Orsaker och riskfaktorer

Riskfaktorer som är associerade med livmoderkroppscancer typ I är obesitas, nulliparitet, sen menopaus, diabetes och hypertension.

Obesitas 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. Obesitas 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, gestageninnehållande hormonspiral och ökad paritet 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.

Östrogenbehandling utan samtidigt gestagentillägg i mer än 5 år ger en 6 gånger högre risk för livmoderkroppscancer, och en förhöjd risk tycks finnas

REMISSVERSION

kvar i mer än 10 år efter avslutad behandling [10, 11]. Kontinuerlig kombinationsbehandling tycks 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 [12]. Riskökningen är som störst under de första 2 årens användning [12].

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

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

REMISSVERSION

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 är att:

- förebygga obesitas samt uppmuntra till viktnedgång vid konstaterad obesitas (+++)
- ge 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 (+++).

REMISSVERSION

KAPITEL 6

Screening

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

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

REMISSVERSION

KAPITEL 7

Ärftlighet

Rekommendationer

- Kvinnor med Lynchs syndrom har ökad risk för livmoderkroppscancer. (++++)
- Rutinmässig MMR-analys (MLH1, MSH2, MSH6 och PMS2) rekommenderas vid insjuknande i livmoderkroppscancer som del av den molekylära klassificeringen.
- Profylaktisk hysterektomi och salpingooforektomi minskar risken för livmoderkroppscancer och äggstockscancer hos kvinnor med Lynchs syndrom. (++++)
- Profylaktisk kirurgi bör föregås av en cancergenetisk utredning.

REMISSVERSION

7.1 Lynchs syndrom

Lynchs syndrom är ett multitumörsyndrom och det vanligaste ärftliga cancersyndromet vid livmoderkroppscancer, men en stor andel av individerna är inte identifierade. Syndromet kännetecknas av en ökad risk för tjock- och ändtarmscancer och livmoderkroppscancer men även för flera andra cancerformer, till exempel äggstockscancer. Kvinnor med Lynchs syndrom har lika stor risk för att insjukna i livmoderkroppscancer som i tjock- och ändtarmscancer som första cancerdiagnos [18]. Det är av stor vikt att identifiera livmoderkroppscancer som är kopplad till Lynchs syndrom – dels för att kunna erbjuda korrekt behandling, dels för att kunna erbjuda individen och hennes familjemedlemmar skräddarsydda kontrollprogram för att förhindra uppkomst av, eller tidigt upptäcka, andra cancerformer.

Lynchs syndrom orsakar cirka 3 % av all livmoderkroppscancer och den kumulativa risken för att drabbas är 40–60 % för en kvinna med syndromet [18, 19]. Medelåldern för att insjukna i livmoderkroppscancer hos mutationsbärare är 49 år, men variationen är stor mellan familjer med Lynchs syndrom [20, 21]. Den endometrioida histologin dominerar hos tumörerna, men även serös och klarcellig cancer kan förekomma [21]. Risken för en kvinna med Lynchs syndrom att drabbas av äggstockscancer är cirka 10–15 % och för tjock- och ändtarmscancer 30–70 % [22]. När man tar upp anamnes

hos en patient med livmoderkroppscancer är det viktigt att förhöra sig om släkthistoria avseende framför allt livmoderkropps- och tjock- och ändtarmscancer men även äggstocks- och urinvägscancer.

Lynchs syndrom orsakas av mutation i en av fyra mismatch repair-gener (MMR): MLH1, MSH2, PMS2 eller MSH6. Defekt MMR (dMMR) uttrycks i tumörvävnaden i form av en hög mutationsfrekvens, vilket också kopplas till en immunogen tumörprofil. Mutation i MMR-generna kan påvisas direkt med genpanel, alternativt kan defekta MMR-proteiner påvisas med immunhistokemi. Vid påvisad mutation i genpanel kan patienten direkt erbjudas vidare utredning via onkogenetisk mottagning med blodprovstagning för att se om mutationen är ärftlig eller enbart finns i tumören (somatisk mutation). Genpanelen ger även information om MSI-H (mikrosatellitinstabilitet), som kan bero både på mutationer i MMR-proteinerna och på promotor-hypermetylering. Hypermetylering har inte koppling till Lynchs syndrom och således behöver patienten inte remitteras till en onkogenetisk mottagning. Vid påvisad dMMR med immunhistokemi kommer majoriteten [23] att bero på hypermetylering och en mindre andel på mutationer, och enbart patienter med mutationer behöver remitteras till onkogenetisk mottagning. För att särskilja vilka som beror på hypermetylering måste därför patienter med dMMR som är påvisad med immunhistokemi utredas vidare med test av MLH1 promotor-hypermetylering alternativt mutationsanalys.

Kvinnor < 50 år med livmoderkroppscancer med pMMR (ej dMMR), och ärftlighetsassocierad cancer hos nära släktingar (främst tjock- och ändtarmscancer eller livmoderkroppscancer), bör ändå remitteras till en onkogenetisk mottagning, då en liten andel av dessa inte uppvisar dMMR.

[18-22] I enlighet med ESMO:s riktlinjer rekommenderas profylaktisk hysterektomi och bilateral salpingooforektomi (SOEB) för postmenopausala mutationsbärare och premenopausala mutationsbärare som avslutat familjebildning eller senast när de har nått runt 40 års ålder [24, 25].

Innan profylaktisk kirurgi genomförs, eller om profylaktisk kirurgi inte bedöms vara aktuell, rekommenderas mutationsbärare och riskindivider i en Lynchs syndrom-familj att genomgå årliga gynekologiska undersökningar med start runt 35 års ålder. Kontrollerna bör inkludera transvaginalt ultraljud (för bedömning av endometrietjocklek) och i förekommande fall endometriebiopsi [24].

REMISSVERSION

Kvinnor med Lynchs syndrom rekommenderas även regelbundna koloskopier (vartannat år). Koloskopi har visats vara kostnadseffektivt och öka den förväntade överlevnaden [25, 26], medan evidens för de gynekologiska kontrollerna saknas [27].

För mer information, se Nationellt vårdprogram för tjock- och ändtarmscancer kapitel 6 Ärftlighet.

7.2 Cowdens syndrom

Cowdens syndrom utgör en del i PTEN-hamartomsyndromet, orsakad av en ärftlig mutation i genen PTEN. Syndromet kännetecknas av en ökad förekomst av medfödda, ofarliga förändringar i olika organ, men även en ökad risk för cancerutveckling. De vanligaste cancerformerna som är kopplade till Cowdens syndrom är bröstcancer och sköldkörtelcancer, men även risken för livmoderkroppscancer är förhöjd. Cowdens syndrom är relativt ovanligt (1 fall per 200 000 kvinnor), men den kumulativa livstidsrisken för en kvinna med Cowdens syndrom att utveckla livmoderkroppscancer är 28 % och insjuknandeåldern är vanligen < 50 år. Vid misstanke om Cowdens syndrom bör patienten remitteras till en onkogenetisk mottagning.

För mutationsbärare kan årliga gynekologiska undersökningar med start runt 35 års ålder övervägas. Kontrollerna bör inkludera transvaginalt ultraljud (för bedömning av endometrietjocklek) och i förekommande fall endometriebiopsi [28].

REMISSVERSION

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 endometriets tjocklek 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 generellt förtjockad slemhinna är enkel biopsi att föredra men vid fokala förändringar är hysteroskopisk resektion en mera tillförlitlig metod. (+++)

REMISSVERSION

8.1.1 Symtom

De vanligaste symtomen vid tidig livmoderkroppscancer är

- postmenopausal blödning
- nytillkomna rikliga och/eller oregelbundna menstruationer hos pre- eller perimenopausal kvinna som inte svarar på sedvanlig behandling
- avvikande flytningar utan annan uppenbar orsak hos peri- eller postmenopausal kvinna
- pyometra eller hematometra.

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

Hos patienter utan blödning händer det att cancern upptäcks vid en undersökning som görs av en annan orsak (en passant), vid ultraljudsundersökning eller annan bilddiagnostisk undersökning (man finner då vanligast en ”polypös förändring”, kraftigt förtjockad endometrieslemhinna, hematometra eller pyometra). Det händer också att man hittar tumören vid en histopatologisk undersökning efter hysterektomi som är gjord på annan indikation. Även missfärgade flytningar hos postmenopausala kvinnor utan regelrätt blödning kan bero på livmoderkroppscancer. Vid postmenopausal blödning utan påvisbar endometrieförtjockning eller omätbart endometrium bör test för humant papillomvirus (HPV) och cervixcytologi utföras.

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 är, som tidigare nämnts, det vanligaste symtomet vid livmoderkroppscancer. Cirka 10 % av kvinnor med sådan blödning 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.

Första steget i utredning av postmenopausal blödning är transvaginalt ultraljud eftersom risken för livmoderkroppscancer är relaterad till endometriets tjocklek mätt med transvaginalt ultraljud. 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 cervixmalignitet bör uteslutas [31, 32].

Kvinnor med postmenopausal blödning bör uppmanas att söka vård igen vid upprepade blödningar eftersom detta innebär en ökad risk för både livmoderkropps- och livmoderhalscancer [33]. Vid utredning av postmenopausala blödningar 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

REMISSVERSION

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

Se Standardiserat vårdförlopp (SVF) för Livmoderkroppscancer på Kunskapsbanken.

Välgrundad misstanke föreligger vid ett eller flera av följande:

- förtjockad livmoderslemhinna ≥ 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 visande livmoderkroppscancer eller ingivande misstanke om livmoderkroppscancer (inklusive EIN, endometrial intraepitelial neoplasi).

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 på grund av 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 åter söka vård vid fortsatta blödningar och symtom.

8.4 Icke-invasiva cellförändringar i endometriet

Vid utredning av avvikande endometrium kan man finna olika typer av icke invasiva cellförändringar, såsom endometriehyperplasi eller seröst endometrialt intraepitelialt karcinom (SEIC). Endometriehyperplasi innebär att endometriet är överaktivt och uppvisar större och fler prolifererande körtlar än normalt. Endometriehyperplasi delas in i hyperplasi utan atypi och endometrial intraepitelial neoplasi (EIN), tidigare kallad komplex hyperplasi med atypi. EIN

REMISSVERSION

är att betrakta som ett förstadium till endometrioid endometriecancer. Symtomen och den diagnostiska utredningen vid icke-invasiva cellförändringar i endometriet är desamma som vid livmoderkroppscancer.

8.4.1 Endometriehyperplasi utan atypi

Risken för cancerutveckling vid hyperplasi utan atypi är mycket låg (< 5 % under 20 år) [36] och i första hand rekommenderas medicinsk behandling.

8.4.1.1 Behandling

Medicinsk behandling med gestagen är förstahandsval. Behandling med hormonspiral har i en metaanalys med sju randomiserade studier visat bättre behandlingssvar och minskad risk för hysterektomi jämfört med per oral behandling [37]. Vid behandlingssvikt (blödningsrubbning) eller påvisad övergång i EIN bör hysterektomi övervägas. Utförligare beskrivning och behandlingsrekommendation vid benigna orsaker till blödningsrubbningar finns på 1177 dokument: Onormal blödning från livmodern

8.4.2 Endometrial intraepitelial neoplasi (EIN)

Rekommenderad ICD-kod D07.0 (cancer in situ endometrium).

Cirka 45 % av kvinnor som diagnostiseras med EIN har en samexisterande livmoderkroppscancer [38-41]. Om EIN är begränsat till en endometriepolyp är risken för en samexisterande livmoderkroppscancer betydligt mindre (5–6 %) [42]. Kvinnor med EIN som postoperativt visar sig ha endometriecancer har nästan uteslutande endometrioida tumörer (98–99 %) [38, 41] som är låggradiga (99–100 %) [38, 39] och tumören är i majoriteten av fallen begränsad till livmodern med FIGO stadium I (91–95 %) [38, 39, 41]. Risken för ITC eller metastas vid lymfkörteldiagnostik utförd på kvinnor med EIN ligger enligt retrospektiva metaanalysdata på under 2 % [39, 41]. I en svensk prospektiv studie på 98 kvinnor med preoperativ diagnos av EIN, som opererades med hysterektomi och sentinel node, hade 47 % (46 av 98) endometriecancer postoperativt, medan 2 procent (2 av 98) hade lymfkörtelmetastas och 4 % (4 av 98) ITC [38]. Tillägg av lymfkörteldiagnostik till hysterektomi vid EIN har inte associerats med ökad risk för komplikationer [39, 41].

Vid diagnostik bör en noggrann ultraljudsundersökning göras, och vid misstanke om cancer bör en tumörkirurgisk enhet konsulteras. Med ultraljud är det svårt att skilja EIN från cancer på basen av endometrietjocklek. I stället kan

REMISSVERSION

morfologin bedömas med kvalificerat ultraljud. Vid fynd av oregelbunden gräns mellan endometrium och myometrium, oregelbunden ekogenicitet, multipla multifokala kärl eller color-score 3–4 bör misstanken om cancer öka [43]. Vid diagnostiska svårigheter eller vid misstanke om fokala förändringar kan hysteroskopi övervägas. Bedömning av den preoperativa biopsin av en referenspatolog kan övervägas, om detta kan påverka valet av behandling.

8.4.2.1 Behandling

Vid misstanke om övergång i livmoderkroppscancer enligt biopsisvar, eller vid klinisk eller ultraljudsmässig misstanke om livmoderkroppscancer, bör kvinnan handläggas som vid verifierad livmoderkroppscancer, se kapitel 12 Primär behandling. Mot bakgrund av risken för cancerutveckling och den höga andelen av samexisterande livmoderkroppscancer utgör hysterektomi det terapeutiska förstahandsvalet vid EIN. Då nästan hälften av kvinnorna med EIN har en underliggande livmoderkroppscancer kan kirurgi vid tumörkirurgiskt center övervägas. Bortopererande av äggstockar rekommenderas hos postmenopausala kvinnor. Hos premenopausala kvinnor kan äggstockar ofta sparas, men ett individuellt ställningstagande får göras beroende av t.ex. ålder. Äggledare bör alltid bortopereras. Vid postoperativ cancerdiagnos efter hysterektomi pga. EIN kan restagingkirurgi vara motiverad, se avsnitt 12.2.2.4 Restagingkirurgi.

Hos äldre eller multisjuka kvinnor kan konservativ kontinuerlig gestagenbehandling vara ett alternativ. Enligt en randomiserad studie med 148 kvinnor med EIN gav hormonspiral ett bättre behandlingssvar än 160 mg megestrolacetat, med kortare tid till komplett respons (5,5 respektive 6,9 månader), högre grad av utläkning efter ett års behandling (91,9 % respektive 77 %) och färre biverkningar, inklusive viktuppgång [44]. Endometriebiopsi bör utföras efter cirka 6 och 12 månader för att utvärdera behandlingseffekten. Behandlingen kan pågå livslångt och blödningsfrihet är ett uttryck för att hyperplasin gått i regress. Endometriebiopsi bör upprepas vid förtjockat endometrium eller symtom. Om inte hysterektomi utförs bör kontroller med vaginalt ultraljud ske med 1–2 års mellanrum beroende på patientens allmäntillstånd och önskemål.

Hos yngre kvinnor med fertilitetsönskan kan fertilitetsbevarande behandling övervägas, se avsnitt 12.4 Fertilitetsbevarande handläggning.

REMISSVERSION

8.4.3 Seröst endometrialt intraepitelialt karcinom (SEIC)

Seröst endometrialt intraepitelialt karcinom (SEIC) är en ovanlig icke-invasiv cellförändring i endometriet, som utgörs av en tidig, intraepitelial form av serös livmoderkroppscancer. SEIC ses ofta i tunna atrofiska endometrium, till skillnad från endometrioida tumörer. Ibland uppkommer de i endometriepolyper [45]. Det vanligaste symtomet vid SEIC är postmenopausal blödning [46]. Trots 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: 12,5–40 % [47-49]. De allra flesta tumörer upptäcks i ett tidigt stadium [47-49]. Dock har man i en systematisk review från 2023, omfattande 9 studier med 81 patienter, påvisat spridning utanför livmodern vid diagnos hos 38 % (31/81). Dessa patienter har en dålig prognos, oavsett adjuvant onkologisk behandling [46]. SEIC associeras ofta med äggstockscancer och spridning till peritoneala ytor.

8.4.3.1 Behandling

Med hänsyn till risken för spridning utanför livmodern rekommenderas patienter med histologiskt verifierat SEIC att opereras som vid en serös cancer med hysterektomi, bilateral salpingooforektomi, omentresektion och lymfkörteldiagnostik för rätt diagnos och stadium [48, 50]. Det finns ännu ingen konsensus kring postoperativ behandling för patienter med SEIC. Rekommendationen är i nuläget att avstå från postoperativ behandling [50]. Alla patienter med diagnostiserad SEIC bör dock följas upp enligt samma principer som patienter som diagnostiserats med livmoderkroppscancer.

REMISSVERSION

KAPITEL 9

Diagnostik

9.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Rekommendationer vid histologiskt bekräftad livmoderkroppscancer

- Genomför transvaginalt ultraljud för att bedöma lokal tumörutbredning.
- Gör vid behov MRT för att ytterligare kartlägga lokal tumörutbredning.
- Utför DT thorax-buk för att bedöma eventuell spridning.

9.2Provtagning 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 Anvisningar för provtagarens hantering av provet.

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 [51, 52]. 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 avsnitt 9.2.2 Hysteroskopi med riktad biopsi.

9.2.2 Hysteroskopi med riktad biopsi

Metoden hysteroskopi med riktad biopsi har cirka 90 % sensitivitet och 94 % specificitet, och en systematisk översikt och metaanalys anger ”overall success rate” på 96 % [53]. Biopsier bör tas även om kaviteten är visuellt normal, på grund av falsk negativ bild i 3 % av fallen [54]. Hysteroskopi bör

REMISSVERSION

utföras om man vid hydrosonografi hittar fokala förändringar eller om de blinda biopsimetoderna har givit otillräckligt eller inkonklusivt fynd.

9.2.3 Abrasio (skrapning)

Sensitiviteten för att diagnostisera livmoderkroppscancer med abrasio är 80–85 % och metoden har således en falsk negativ ratio på 15–20 % [55]. Vid en retrospektiv histopatologisk genomgång av 13 600 abrasioprover och 5 800 endometriebiopsier fann man jämförbar sensitivitet, men abrasio hade högre komplikationsfrekvens [54].

9.3 Bilddiagnostik

9.3.1 Bilddiagnostiska metoder

Flera studier har visat att såväl transvaginalt ultraljud som MRT kan bedöma djup myometrieinvasion och cervixstromainvasion med jämförbar hög tillförlitlighet [56-68]. I konsensusriktlinjerna från ESMO, ESTRO och ESGO för utredning av livmoderkroppscancer från 2022, se vidare ESMO:s riktlinjer, ingår transvaginalt ultraljud utfört av en ultraljudsexpert alternativt MRT i basutredningen.

9.3.1.1 Transvaginalt ultraljud

Det finns flera studier som visat att transvaginalt ultraljud och MRT har jämförbar hög tillförlitlighet (cirka 80–90 %) vid bedömning av lokal tumörutbredning vid livmoderkroppscancer [56, 58-60, 63, 64, 66-68] och att bildgivande metoder (transvaginalt ultraljud eller MRT) som tillägg till biopsi förbättrar identifieringen av högriskfall med uppemot 30 % [63, 67]. Studier har visat att subjektiv expertbedömning är den mest tillförlitliga ultraljudsmetoden för att bedöma cervix- och myometrieinvasion [68, 69]. En stor prospektiv multicenterstudie inkluderande 1 719 kvinnor från International Endometrial Tumour Analysis (IETA) konfirmerade en diagnostisk tillförlitlighet på 80 % för att upptäcka högriskcancer [68]. Fördelar med transvaginalt ultraljud är att det är en kostnadseffektiv och snabb metod som är allmänt tillgänglig. Bedömningen kräver dock god apparatur samt kunskap och erfarenhet hos undersökaren.

9.3.1.2 Magnetresonanstomografi

Av de olika modaliteterna inom bild- och funktionsmedicin är MRT den metod som med högst vävnadsdistinktion och specificitet avbildar lilla bäckenet med

REMISSVERSION

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 transvaginalt ultraljud (se avsnitt 9.3.1.1 Transvaginalt ultraljud) [61, 62].

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 % [70]. Detta får stöd av en senare brittisk granskning som anger en tillförlitlighet på 90 % [71]. Även om sensitiviteten för att bedöma cervixstromainvasion varierar är specificiteten genomgående mycket hög, vilket också gäller för transvaginalt ultraljud [59, 65]**.** Metoden har också ett stort värde i de fall som det finns klinisk tveksamhet kring om en stor tumör utgår från cervix eller corpus, samt för att bedöma om tumören växer ut i parametriet.

9.3.1.2.3 Lymfkörtelmetastaser

Diagnosen lymfkörtelmetastas på MRT (och DT) är huvudsakligen storleksbaserad och bygger på en cut-off-storlek för paraaortala lymfkörtlar på minimum 10 mm transaxialt och för parailiakala körtlar 8 mm [61, 62, 72] (ESUR:s riktlinjer 2019 respektive uppdaterade riktlinjer 2026). Detta kriterium ger en låg sensitivitet för att upptäcka lymfkörtelmetastaser, men en hög specificitet [73]. För mindre lymfkörtlar kan andra morfologiska kriterier såsom rund form, spikulerade kanter, heterogen eller primärtumörlik signalintensitet eller nekros vara indikativt för metastasering [74]. Diffusionsviktade sekvenser underlättar detektion av lymfkörtlar på grund av hög signalintensitet med höga b-värden, och är ett bra komplement men kan inte användas fullt ut för att särskilja benigna och maligna körtlar [61]. I praktiken används bilddiagnostisk bedömning av djup inväxt i myometriet som ett indirekt mått på sannolikheten för lymfkörtelmetastasering, men det har kommit att förfinas med kirurgisk portvaktskörteldiagnostik.

MRT (”corpus”) utförs med riktat protokoll över lilla bäckenet [62, 72, 73, 75] inkluderande T2-viktade sekvenser med hög upplösning, kontrastmedelssekvenser och diffusionsviktade sekvenser. Undersökningen bedöms vid en radiologisk avdelning med kunskap om och erfarenhet av

REMISSVERSION

gynonkologisk diagnostik. Det är av stor vikt att MRT-undersökningar har genomförts enligt gängse riktlinjer, eftersom de ska kunna eftergranskas på tumörcentrum, t.ex. för multidisciplinär konferens (MDK).

Den uppdaterade FIGO-klassifikationen 2023 innebär enligt ESUR [62] att behovet av tillförlitlig bedömning av tumörutbredning ökar, inte minst avseende myometrieinvasion. Låggradigt endometrioida stadium IA-tumörer får inte invadera myometriet om fertilitetsbevarande behandling ska kunna komma ifråga. För kvinnor < 45 år kan ovarier sparas om myometrielinvasionen understiger 50 % och det inte finns påvisad extrauterin spridning. ESUR rekommenderar därför att dynamiska multifassekvenser med intravenöst kontrastmedel ingår i MRT-undersökningen.

Mer detaljerade nationella rekommendationer för hur MRT-undersökningar bör utföras vid gynekologiska tumörsjukdomar, med ett appendix för invinklade MRT-bilder, finns på Svensk urogenitalradiologisk förenings (SURF) webbplats: Metodböcker – Svensk Förening för Medicinsk Radiologi

9.3.1.3 Datortomografi (DT)

DT kan inte med acceptabel säkerhet användas för att bedöma lokal tumörutbredning men används preoperativt för att bedöma regional spridning och fjärrspridning. Då utförs DT thorax-buk med intravenöst kontrastmedel.

9.3.1.4 Positronemissionstomografi med datortomografi (PET-DT)

PET-DT med isotopen fluor-18 som är kopplad till transportören fluoro-2-deoxyglukos (FDG), som visualiserar sockermetabolism, kan vara ett hjälpmedel för att upptäcka extrauterin spridning av gynekologisk cancer som inte syns på DT eller MRT [76]. Metoden kan alltså användas för att bedöma spridning vid avancerad tumörsjukdom och i samband med återfall när man siktar på kurativ kirurgi.

PET-DT:s förmåga att påvisa lymfkörtelmetastaser beror på lymfkörtelstorleken, med en rapporterad sensitivitet på bara 12 % i metastatiska lesioner ≤ 4 mm, men 100 % sensitivitet om ≥ 10 mm vid livmoderkroppscancer [77].

I två senare metaanalyser [78, 79] och i den kanadensiska ACRIN-studien [80] rapporteras sensitivitet på 65–72 %, specificitet på 94–96 % och AUC 0,82–0,97 för att upptäcka lymfkörtelmetastaser, vilket är högre jämfört med enbart DT.

REMISSVERSION

Sammanfattningsvis har PET-DT hög diagnostisk tillförlitlighet för att upptäcka 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 [62, 79, 81].

9.3.2 Primärutredning

9.3.2.1 Lokal tumörutbredning

Den lokala tumörutbredningen bedöms med transvaginalt ultraljud. I oklara fall kan man komplettera med MRT. Om det är oklart om det rör sig om en livmoderkropps- eller livmoderhalscancer, kan MRT utföras för att få säkrare information. Utförd bilddiagnostik ska kunna demonstreras på MDK där man gör den sammanlagda bedömningen inför behandlingsbeslutet.

9.3.2.2 Tumörspridning

Bedömningen av tumörspridning kan utföras med DT thorax-buk med intravenöst kontrastmedel. Vid bildtolkningen är kännedom om tumörens histologi och lokala utbredning betydelsefull, varför denna information, om möjligt, bör anges i röntgenremissen. PET-DT används inte som rutin men kan vid enskilda problemställningar utföras, i regel efter diskussion på MDK. 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 individuellt anpassad 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.
- Patienten bör tilldelas en kontaktsjuksköterska, alternativt få kontaktuppgifter till en kontaktsjuksköterska på den behandlande kliniken.

REMISSVERSION

Vid livmoderkroppscancer är det vanligt att kvinnan får cancerbeskedet i samband med PAD-svaret i öppenvården eller på en kvinnoklinik som hon sökt sig till pga. symtom, men som inte utför själva behandlingen. Vid stark misstanke om cancer redan vid utredningen, bör ett återbesök för PAD-besked bokas redan i samband med utredningen på mottagningen. Be patienten att ta med en närstående. Den närstående kan då finnas med som stöd under och efter besöket samt har möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.

Ge individualiserad information om livmoderkroppscancer och vad som händer härnäst. Var observant på kvinnans behov av information.

Upprätta *Min vårdplan* i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som muntlig information.

Förmedla kontaktuppgifter till kontaktsjuksköterskan på den klinik där utredning och behandling ska ges. Alternativt ge patienten en kontakt på den utredande kliniken fram till överlämning. Informera om möjlighet till kuratorskontakt eller annat krisstöd.

Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion och mindre oro [82, 83]. För att kunna stödja patienten under och efter samtalet bör kontaktsjuksköterskan vara med vid diagnosbeskedet.

Det är av största vikt att diagnosbesked ges i samband med ett personligt besök.

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Ge information om sjukdom och behandling: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Förmedla kontaktuppgifter till kontaktsjuksköterska på den klinik där behandlingen ska ges. Alternativt ge patienten en kontakt på den utredande kliniken fram till överlämning.
- Ge information om rätten till ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar.
- Ge praktisk information, till exempel om vårdavdelning och rutiner för undersökningar och behandling.

REMISSVERSION

- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högkostnadsskydd. Erbjud sjukskrivning vid krisreaktion.
- 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 patienten och närstående kontakt med kurator eller annat stöd, till exempel sjukhuskyrkan, vid behov.
- Bekräfta känslor.

Vid krisreaktion:

- Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, genom att finnas till hands och lyssna.
- Kontakta kurator vid behov.
- Var uppmärksam på självmordstankar.

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.

REMISSVERSION

KAPITEL 10

Kategorisering av tumören

Rekommendationer

Följande bör besvaras i ett diagnostiskt PAD-utlåtande:

- om cancer föreligger
- histologisk typ (låg- eller höggradig vid endometrioid typ)
- molekylär klassificering rekommenderas, förutsatt att tillräckligt med material finns.

Följande bör besvaras i ett postoperativt PAD-utlåtande:

- histologisk typ
- låg- eller höggradig vid endometrioid typ
- myometrieinvasion (intramukosal, upp till och med halva myometriets tjocklek eller överstigande halva myometriets tjocklek)
- tumörstorlek, största diameter
- invasion i lymf- eller blodkärl (LVSI) definierat som fokal eller extensiv (≥ 5 foci i ett snitt)
- cervikal stromainvasion
- extrauterin spridning inklusive engagemang av serosaytan
- antal lymfkörtlar per station inklusive antal lymfkörtlar med metastaser eller isolerade tumörceller per station
- molekylär klassificering av tumören (analys görs i första hand på biopsimaterial, i andra hand på operationspreparat)
- analys av östrogenreceptorer (> 10 % infärgade tumörceller räknas som positivt utfall).

REMISSVERSION

10.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Ett välbevarat och välfixerat preparat gör att specialanalyser (immunhistokemi och molekylär diagnostik) kan göras med bästa möjliga kvalitet, vilket kan vara

avgörande för diagnostik och subtypning. Preparatet ska om möjligt besvaras med tumörtyp enligt WHO samt utbredning enligt FIGO:s stadieindelning och kirurgiska marginaler eftersom detta påverkar valet av behandling. Om tillräckligt tumörmaterial finns från diagnostiskt preparat bör molekylär klassificering göras från detta för att inte fördröja diagnostiken [84].
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.

Samtliga portvaktskörtlar bäddas i sin helhet, och på sådant sätt att man kan avgöra antal lymfkörtlar med eller utan metastas i respektive fraktion.
Ultrastaging görs med följande protokoll som ett minimum [85]:

REMISSVERSION

- hematoxylin-eosin (H&E) + cytokeratin, nivåsnittning på 200 mm samt ny H&E.

Det rekommenderas starkt att färskfruset tumörmaterial och ev. andra patientprover (plasma, helblod etc.), efter patientsamtycke och enligt befintligt regelverk, systematiskt sparas i biobank för framtida forskning.

10.3 Anamnestisk remissinformation

10.3.1 Remissinnehåll

PAD-remissens anamnesdel bör innehålla:

- identifikation: patientens namn och personnummer
- eventuell preoperativ diagnos, inklusive tumörtyp, och frågeställning med adekvat anamnestisk information
- beskrivning av vilka preparat som medföljer, inklusive provtagnings- eller operationsmetod och preparatmärkningsinformation
- ev. redan utförda tilläggsanalyser (molekylär analys eller immunhistokemi för MMR och p53) på tidigare biopsimaterial.

10.4 Klassificering av tumören

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

- om cancer föreligger
- histologisk typ
- höggradig eller låggradig tumör vid endometrioid typ (enligt WHO 2020)
- molekylär klassificering för indelning i de fyra molekylära subtyperna: POLE-muterade, dMMR/MSI-H, NSMP och p53-abnormal (genom genpanel eller analys i sekvens enligt avsnitt 10.4.6 Molekylära undersökningar.

REMISSVERSION

Följande bör besvaras i ett postoperativt PAD-utlåtande:

- histologisk typ
- höggradig eller låggradig vid endometrioida tumörer
- myometrieinvasion (intramukosal, upp till och med halva myometriets tjocklek eller överstigande halva myometriets tjocklek)
- tumörstorlek, största diameter
- inväxt i lymf- eller blodkärl (LVSI) (ingen, fokal eller extensiv)
- tumörlokalisation
- engagemang av cervixstroma eller enbart mukosa
- extrauterin spridning inklusive växt på serosaytan
- antal lymfkörtlar per station inklusive antal lymfkörtlar med metastas (definierat som mikro- eller makrometastas). Mikrometastas definieras som tumörhärd > 0,2 mm och makrometastas definieras som tumörhärd > 2 mm.
- separat information om antalet lymfkörtlar med enbart ITC, vilket motsvaras av maligna cellkluster ≤ 0,2 mm och < 200 celler; dessa kodas med pN0(i+), det vill säga inte som egentlig metastas, se KVAST-dokument för bröstcancer *(ändrar till gynekologiskt KVAST-dokument när det är uppdaterat och klart)*.
- molekylär klassificering för indelning i de fyra molekylära subtyperna: POLE-muterade, dMMR/MSI-H, NSMP och p53-abnormal (genom genpanel eller analys i sekvens enligt avsnitt 10.4.6 Molekylära undersökningar) om detta inte är utsvarat i det preoperativa PAD-utlåtandet
- uttryck av östrogenreceptorer (ER).

Svarsdelen ska även innehålla:

- namn på ansvarig diagnostiker
- svarsdatum
- typ av svar (preliminärt, definitivt eller konsultationsutlåtande).

REMISSVERSION

10.4.1 Klassificering av tumören

Livmoderkroppscancer har traditionellt delats in i två subtyper utifrån histopatologiska faktorer (typ I och typ II). Denna indelning håller nu på att ersättas av tydligt definierade molekylära grupper.

Enligt det traditionella histopatologiska klassificeringssystemet tillhörde majoriteten av patienterna (cirka 80 %) typ I, som är associerad med hyperöstrogenism och god prognos. Dessa tumörer var i huvudsak låggradigt endometrioida och ofta ytligt invasiva och hormonreceptorpositiva. Typ II-tumörerna ansågs vara icke-hormonberoende och hormonreceptornegativa, och inkluderade höggradigt endometrioida karcinom, serös och klarcellig

cancer, karcinosarkom samt dedifferentierad och odifferentierad cancer. De höggradiga endometrioida tumörerna var ofta genetiskt mer lika typ I-cancer.

Vårdprogrammet rekommenderar sedan 2024 molekylär klassificering för indelning i de fyra molekylära subtyperna: POLE-muterade, dMMR/MSI-H, NSMP och p53-abnormal (genom genpanel eller analys i sekvens enligt avsnitt 10.4.6 Molekylära undersökningar.

10.4.2 Klassifikationsregler

Livmoderkroppscancer ska klassificeras enligt WHO 2020 [45]. Endometrial intraepitelial neoplasi (EIN) har ersatt begreppet endometriehyperplasi med atypi.

10.4.2.1 Gradering

Differentieringsgrad i endometrioida adenokarcinom anges enligt FIGO-systemet. Binär gradering enligt FIGO:s kriterier rekommenderas enligt WHO 2020, bland annat eftersom reproducerbarheten mellan FIGO grad 1 och 2 har varit låg. För detaljerad referens, se Soslow RE-2019 [84]. Grad behöver dock rapporteras enligt en tregradig skala vid ställningstagande till fertilitetsbevarade behandling.

Låggradig endometrioid cancer:

FIGO-stadium 1: mindre än 5 % solid tumörkomponent.
FIGO-stadium 2: 5–50 % solid tumörkomponent.

Höggradig endometrioid cancer:

FIGO-stadium 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-stadium, men annan tumörtyp måste först uteslutas.

De serösa och klarcelliga typerna ska inte graderas.

10.4.3 Histologiska undergrupper

Molekylär klassificering har fått allt större betydelse och kompletterar de histologiska undergrupperna för riskklassificering.

REMISSVERSION

10.4.3.1 Endometrioida adenokarcinom

Den vanligaste histologiska undergruppen är endometrioida adenokarcinom som utgör cirka 80 % av all livmoderkroppscancer. Mucinöst adenokarcinom var tidigare en egen undergrupp men räknas nu in under endometrioida adenokarcinom. I gruppen endometrioida adenokarcinom inkluderas även varianter med skivepiteldifferentiering, villoglandulär, cilierad och sekretorisk bild. Gradering sker efter andelen solid växt i tumören. Tumörer av FIGO-stadium 1, 2 och 3 utgör cirka 43 %, 38 % respektive 17 % av de endometrioida adenokarcinomen i endometriet enligt material i kvalitetsregistret [57]. Vid höggradig nukleär atypi i mer än 50 % av cellerna uppgraderas tumören till nästkommande FIGO-stadium. Skivepiteldifferentiering och morulabildning utesluts i bedömningen av solid tumörkomponent [45, 86].

10.4.3.2 Seröst adenokarcinom

Serös cancer utgör cirka 10 % av adenokarcinomen. SEIC 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. Vid misstanke om serös livmoderkroppscancer kan man ha diagnostisk hjälp av p53- och MMR-proteiner, eftersom serös cancer nästan alltid har abnormt (positivt eller negativt) uttryck av p53, och eftersom förlust av MMR-proteiner oftast ses i endometrioida tumörer. Användning av dessa rekommenderas enligt nya europeiska riktlinjer [81].

10.4.3.3 Klarcelligt adenokarcinom

De klarcelliga adenokarcinomen utgör < 10 % av all livmoderkroppscancer. Histologiskt ser man polygonala eller hobnail-liknande celler med klar eller eosinofil cytoplasma. Cellerna är arrangerade i papillära formationer eller tubulocystiska strukturer eller ligger solitt. Kärnatypin är åtminstone fokalt höggradig. Ofta ses hyaliniserade stromapapiller i den papillära tumörkomponenten.

Differentialdiagnostiska svårigheter kan föreligga med andra cancertyper. Sekretorisk variant av endometrioid cancer är högt differentierad med lätt till måttlig kärnatypi och höga cylinderceller, men solida områden förekommer. Endometrioida cancrar kan även ha en uttalad komponent med glykogenrik, klar cytoplasma, klarcellig metaplasi eller områden med skivepitelmetaplasi, som kan likna klarcellscancer, men områden med skivepiteldifferentiering och

REMISSVERSION

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 ER och PgR jämfört med endometrioid cancer samt ett p53-uttryck som oftast är ”wild-type”.

10.4.3.4 Övriga tumörtyper

10.4.3.4.1 Blandade (mixed) adenokarcinom

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

10.4.3.4.2 Karcinosarkom (malign mesodermal Müllersk blandtumör)

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

10.4.3.4.3 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.

10.4.3.4.4 Neuroendokrina tumörer

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

10.4.3.4.5 Mesonefrisk-liknande adenokarcinom

Mesonefrisk-liknande adenokarcinom är en ovanlig variant, med cirka 1 % av uteruskarcinomen. Många har KRAS-mutation. Det histologiska mönstret är varierande, med måttligt atypiska kärnor, ofta kantiga, och med överlappning. Arkitektoniskt ses små körtlar där luminal eosinofili dominerar och en blandning av papillär, duktal, retiform, solid resp. spolcellig arkitektur. Immunhistokemiskt ses, i typiska fall, ER- och PgR-negativitet, wild-type p53,

REMISSVERSION

diffus GATA3 utom i de solida eller spolformiga områdena med varierande andel positivitet för TTF1 (kan vara intensivt), calretinin och CD10 (luminalt).

10.4.4 Immunhistokemi

Det morfologiska underlaget kan vara tillräckligt för att ställa histologisk diagnos av livmoderkroppscancer. När det finns differentialdiagnostiska svårigheter är immunhistokemiska färgningar till hjälp [87-91].

Vid immunhistokemiska färgningar är låggradiga endometrioida tumörer vanligen negativa för p16 och uppvisar wild type-infärgning för p53, medan de oftast är dubbelpositiva för både ER och PgR samt positiva för vimentin, åtminstone fokalt. Vid höggradiga endometrioida tumörer förekommer p53-mutation och de kan visa positivitet för p16, men infärgningen är vanligen svag och fläckvis [87, 88]. Se även tabell 1. 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 tumörer och serös cancer. Vid uttalade cellatypier ska serös cancer övervägas även vid glandulärt växtsätt [87, 88]. Vid immunhistokemiska färgningar är serösa tumörer vanligen p53-positiva (90 %), och då i mer än 75 % av cellerna. De övriga cirka 10 % är oftast helt negativa på grund av ett muterat p53-protein som immunhistokemin inte har affinitet till. Proliferationsmarkörerna (Ki67/MIB1) brukar vara utbrett positiva i mer än 80 % av tumörcellerna. För p16 krävs generell och stark infärgning för att tumörer ska klassificeras som p16-positiva. Fläckvis färgning är ospecifik.

Serösa och klarcelliga tumörer är ofta negativa för ER och PgR, eller endast fokalt/partiellt positiva, men kan vara heterogent infärgade med svag till 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.

REMISSVERSION

Tabell 1. Immunhistokemiska färgningar för de vanligaste utfallen vid olika histologiska undergrupper av livmoderkroppscancer respektive den vanligaste typen av adenokarcinom i cervix

	P53	P16	ER	PgR	VIM	Ki67	CEA	HPV	Non-diploid
Endometrioid, låggradig	Wild type	Neg./ospec.	Pos.	Pos.	(Pos.)	< 50 %	Neg.	Neg.	Sällan
Endometrioid, höggradig	Wild type	Neg./ospec.	Neg./pos.	Neg./pos.	-	-	-	Neg.	Ibland
Serös	Abn	Pos.	Neg.	Neg.	(Neg.)	> 50 %	Neg.	Neg.	Ofta
Klarcellig	Wild type	Neg./ospec.	Neg.	Neg.	(Pos.)	Ofta låg	(Neg.)	Neg.	Ofta
Cervixcancer, ordinär typ	Wild type	Pos.	Neg.	Neg.	Neg.	-	Ofta pos.	Pos.	-

10.4.5 Lymfovaskulär invasion (LVSI)

LVSI innebär tumörinväxt i lymf- eller blodkärl, och det har i en studie baserad på data från Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer visat sig vara den starkaste faktorn för lymfkörtelmetastasering hos kvinnor med endometrioid livmoderkroppscancer (justerat för ålder, differentieringsgrad, DNA-ploidi och myometrieväxt). Det fanns även ett samband mellan LVSI och försämrad överlevnad hos kvinnor utan lymfkörtelmetastasering [92]. I en studie baserad på ett sammanslaget material från de båda randomiserade PORTEC-studierna, inkluderande kvinnor med endometrioid livmoderkroppscancer i stadium I, var signifikant LVSI den starkaste oberoende riskfaktorn för bäckenåterfall, distansmetastaser och försämrad totalöverlevnad. Extern adjuvant strålbehandling minskade risken för bäckenåterfall i denna studie [93]. I stadieindelning enligt FIGO 2023 har man delat in LVSI i tre grupper: ingen, fokal (< 5 kärl) eller extensiv LVSI (≥ 5 involverade kärl), eftersom den prognostiska betydelsen framför allt har visats vid extensiv LVSI.

10.4.6 Molekylära undersökningar

Under de senaste åren har det blivit alltmer uppenbart att den traditionella klassificeringen av livmoderkroppscancer brister i reproducerbarhet och resulterar i heterogena molekylära subgrupper, vilket försvårar implementering av precisionsmedicin och införandet av målriktad behandling. The Cancer

REMISSVERSION

Genome Atlas (TCGA) föreslog en klassificering av livmoderkroppscancer i fyra distinkta molekylära grupper med skillnader i bakomliggande mutationer, svar på behandlingar och prognos:

1. POLE-muterade: ultramuterade (> 100 mutationer per miljon baspar (mut/Mb) med patogena variationer i exonukleasdomänen av DNA polymeras epsilon (POLE)
2. Mikrosatellitinstabila: hypermuterade (10–100 mut/Mb)
3. Copy number-high med frekventa patogena varianter i *TP53*
4. Copy number-low med frekventa avvikelser i fosfoinositid 3-kinas (PI3K) och WNT-signalering [94].

Ett flertal publikationer som rör stora väldefinierade kohorter har visat att surrogatmarkörer kan användas för att införa en TCGA-liknande indelning i klinisk rutin:

5. POLE-muterade
6. dMMR/MSI-H
7. p53-abnormal
8. NSMP (no specific molecular profile).

Tabell 2. Molekylär klassificering och histopatologiska karaktäristika [95]

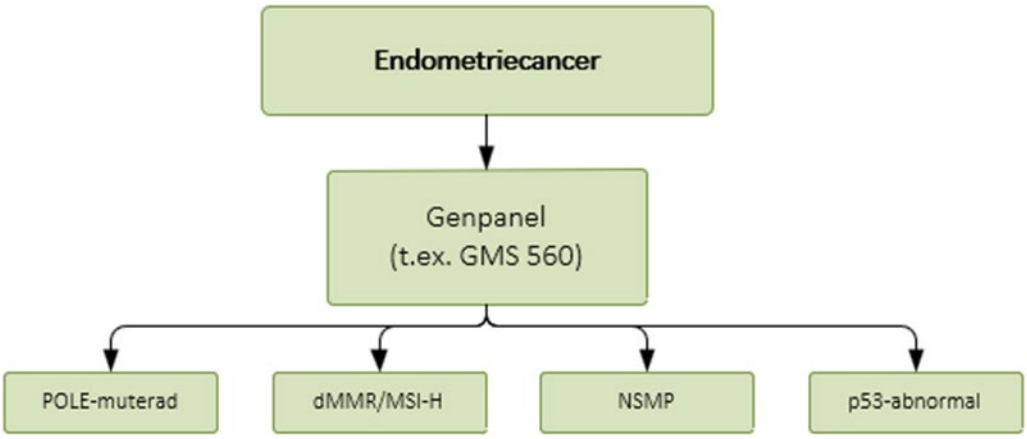
	POLE-muterad	dMMR/MSI-H	NSMP	p53-abnormal
Prevalens, %	5–15	25–30	30–40	20–30
Vanligaste histopatologiska undergrupp	Endometrioid	Endometrioid	Främst låggradiga, ofta ER-/PgR-positiva	Alla subtyper
Kliniska faktorer	Lägre BMI, tidigt stadium	Högre BMI, Lynchs syndrom	Högre BMI	Lägre BMI, avancerat stadium
Prognos	Utmärkt	Intermediär	Intermediär	Dålig
Diagnostiskt test	Genpanel, riktad hotspot-analys	Genpanel, MMR-IHC	Ingen specifik molekulär profil	Genpanel, p53-IHC

BMI: Body Mass Index.
dMMR: mismatch repair deficient.
IHC: immunhistokemi.
MSI: mikrosatellitinstabilitet.
NSMP: no specific molecular profile.
POLE: polymeras epsilon.

REMISSVERSION

En genpanel kan användas för klassificeringen, vilket ger fördelar med enklare och snabbare logistik samt hög reproducerbarhet. Genpanelen GMS 560 är under införande på alla svenska universitetssjukhus via Genomic Medicine Sweden. I denna panel ingår hundratals mutationer, kopietalsförändringar och mikrosatellitinstabilitet. Den information som behöver svaras ut för molekylär klassificering är POLE-mutation, MMR-generna MLH1, MSH2, MSH6 och PMS2, mikrosatellitinstabilitet och TP53-mutation. Utöver detta analyseras alltså många ytterligare gener, och vid behov kan fler av dessa svaras ut (t.ex. ERBB1/HER2, homolog rekombinationsdefekt och tumörmutationsbörda).

Figur 4. Genpanel för molekylär klassificering



Alternativt kan analyserna göras sekventiellt: först en riktad sekvensering av POLE på alla patienter, därefter immunhistokemisk diagnostik av MMR-proteiner på gruppen med POLE wild type och slutligen p53-analys med immunhistokemi på gruppen som varken har avvikelser i POLE eller MMR-proteinerna. Se bilaga 1 Alternativ sekventiell molekylär klassificering.

I första hand rekommenderas att den molekylära analysen utförs på det diagnostiska provet, för att den molekylära klassificeringen ska hinna bli klar tills man fattar beslut om eventuell tilläggsbehandling. Det är dock viktigt att man hittar ett optimalt regionalt flöde där det är tydliggjort när den molekylära analysen utförs så att den utförs vid ett tillfälle, men att analysen utförs på operationspreparat i de fall material från den diagnostiska biopsin inte räcker för sådan analys (vilket det vanligen gör). Molekylär analys kan även utföras på paraffinbäddat material.

En mindre andel tumörer kategoriseras som ”multiple classifiers”, dvs. har samtidig POLE-mutation och antingen dMMR/MSI-H eller p53-abnormal. Vid samtidig POLE-mutation och p53-abnormal ska tumören klassas som POLE-muterad, och detsamma gäller vid samtidig POLE-mutation och dMMR (men testning för Lynchs syndrom rekommenderas). Vid samtidig dMMR/MSI-H och p53-abnormal ska tumören klassas som dMMR/MSI-H.

Gruppen NSMP innehåller en stor andel ER-positiva tumörer, där ER-positivitet är associerat med bättre prognos [96] medan ER-negativa tumörer har en betydligt sämre prognos [97].

10.4.7 Eftergranskning av PAD

Det är viktigt att remissen innehåller alla väsentliga anamnestiska uppgifter och övrig information enligt avsnitt 10.3.1 Remissinnehåll.

Eftersträvansvärt är att behandlingsgrundande preparat bedöms av en referenspatolog, eftersom det inte är sällsynt att en sådan bedömning avviker från den ursprungliga och denna bedömning kan medföra en annan behandling [98]. Eftersom antalet patologer i Sverige som är specialiserade på gynekologiska maligniteter är begränsat, bedömer vårdprogramsgruppen att det inte är realistiskt att det är ett krav att alla vävnadsprover ska granskas av en referenspatolog. Det är i stället lämpligt att prioritera svåra eller ovanliga diagnoser. Vid otydliga svar eller andra tveksamheter i ett PAD-utlåtande, exempelvis avvikelse mellan pre- och postoperativ bedömning, bör t.ex. en bedömning göras av en referenspatolog.

10.4.8 Stadieindelning

Stadieindelningen baseras på postoperativa fynd sedan FIGO 1988 och uppdaterades första gången i FIGO 2009 [99]. För patienter som inte opererats används en äldre klinisk stadieindelning (FIGO 1971). Fram till FIGO 2009 var stadieindelningen helt baserad på tumörutbredningen. Den nya stadieindelningen, FIGO 2023, inkluderar bl.a. histopatologiska riskfaktorer (LVSI) och molekylärgenetiska faktorer för att bättre avspegla prognosen [100]. Det är ett helt nytt sätt att se på stadieindelning för gynekologiska tumörer, men det finns liknande stadieindelningar för andra tumörformer, t.ex. bröstcancer sedan 2018 [101]. I FIGO 2023 innebär prognostiska faktorer såsom histologisk subtyp, LVSI och molekylär klassificering ändrat stadium vid stadium I och II. Det nya stadiesystemet skiljer även mellan spridning till peritoneum och fjärrspridning vid avancerad sjukdom, och en ny distinktion av synkron låggradig tumör i endometrium och ovarium har tillkommit. FIGO

REMISSVERSION

2023 kan användas både med och utan molekylär klassifikation. Ett flertal publikationer har verifierat den prognostiska träffsäkerheten i retrospektiva material, bl.a. Schwameis et al., 2023 [102] och Matsuo et al., 2023 [103]. Behandlingsriktlinjerna i den här versionen av vårdprogrammet utgår ifrån stadieindelning enligt FIGO 2023, vilket följer nyligen uppdaterade europeiska riktlinjer (ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025) [104]. I en övergångsperiod kan det vara av värde att parallellt notera stadieindelningen enligt både FIGO 2023 och FIGO 2009. Det är viktigt att dokumentera vilken stadieindelning som avses. Registrering av stadium enligt FIGO 2023 i Kvalitetsregistret för gynekologisk cancer blir tillgängligt den 1 januari 2027.
Stadieindelning, se bilaga Stadieindelning enligt FIGO 2009

10.4.8.1 FIGO 2023 stadieindelning

Stadium I	Tumören är begränsad till corpus uteri och ovarium[a]
IA	Tumör begränsad till endometriet eller låggradig endometrioid med invasion < 50% av myometriet eller tumör med POLE-mutation **IA1** Låggradig endometrioid begränsad till endometriet (utan myometrieinvasion) eller inom en polyp **IA1m$_{POLEmut}$** POLEmuterad tumör, begränsad till corpus uteri eller med nedväxt i cervix, alla histologier, oavsett LVSI[b]. **IA2** Låggradig endometrioid tumörtyp med <50% invasion i myometriet, ingen eller fokal LVSI **IA3** Låggradig endometrioid i corpus uteri och ovarium[a]
IB	Låggradig endometrioid med ≥50% invasion av myometriet, ingen eller fokal LVSI
IC	Högrisk histologi[c] begränsad till endometriet (utan myometrieinvasion) eller inom en polyp
Stadium II	Tumör som invaderar cervixstroma utan extrauterin växt, alternativt tumör < med LVSI[b], alternativt tumör med högrisk histologi med myometrieinfiltration
IIA	Låggradig endometrioid med invasion i cervixstroma
IIB	Låggradig endometrioid med LVSI (extensiv)
IIC	Högrisk histologi[c] med invasion i myometriet **IICm$_{p53abn}$** p53abnormal tumör, begränsad till corpus uteri eller med invasion i cervixstroma, för alla histologier med någon grad av myometrieinvasion
Stadium III	Lokal och/eller regional spridning av tumören oavsett histologi
IIIA	Invasion av uterus serosa och/eller adnex genom överväxt eller metastasering **IIIA1** Spridning till ovarium och/eller tuba (förutom när kriterier för stadium IA3 är uppfyllda) **IIIA2** Spridning till uterus serosayta eller genomväxt

REMISSVERSION

IIIB	Metastasering eller spridning till vagina och/eller parametrium eller peritoneum i lilla bäckenet **IIIB1** Metastasering eller spridning till vagina och/eller parametrier **IIIB2** Metastasering till peritoneum i lilla bäckene
IIIC	Metastasering till lymfkörtlar i lilla bäckenet och/eller paraaortalt[d] **IIIC1** Metastasering till pelvina lymfkörtlar **IIICi** Mikrometastaser **IIICii** Makrometastaser **IIIC2** Metastaser till paraaortala lymfkörtlar upp till njurvensnivå **IIIC2i** Mikrometastaser **IIIC2ii** Makrometastaser
Stadium IV	Spridning till/inväxt i urinblåse- eller tarmmukosa eller fjärrmetastasering
IVA	Inväxt i urinblåse- och/eller tarmmukosa
IVB	Peritoneal metastasering ovan lilla bäckenet
IVC	Fjärrmetastaser inkluderande lymfkörtlar utanför bukhålan eller ovan njurvensnivå eller till lunga, lever, övriga parenkymatösa organ, hjärna och skelett

[a] Låggradig endometrioid cancer synkront i endometrium och ovarium har god prognos om alla följande kriterier är uppfyllda: 1) inte mer än 50% invasion i myometriet 2) Ingen LVSI 3) inga andra metastaser 4) ovarialtumören är unilateral och har ingen växt på ytan (motsvarar pT1a).
OBS! Uppfylls alla ovan kriterier ska de här tumörerna enbart klassas som diagnos corpuscancer, dvs ingen ovarialcancerdiagnos ska sättas.

[b] LVSI= lymfovaskulär invasion (lymfovascular space invasion), enligt WHO 2021: fokal <5 kärl, extensiv ≥ 5 kärl involverade

[c] Högrisk histologi: höggradigt endometrioid, seröst adenocarcinom, klarcellscancer, carcinosarkom, mesonephric-like carcinoma och odifferentierade samt andra ovanligare aggressiva tumörtyper.
OBS! Den enda histologin som betraktas som lågrisk är låggradigt endometrioid.

[d] Isolerade tumörceller (ITC) ska dokumenteras med (+) och betraktas som pTN0 (+). Mikrometastaser är 0,2-2mm och/eller >200 celler. Makrometastaser är >2 mm.

REMISSVERSION

KAPITEL 11

Multidisciplinär konferens

Följande fall bör diskuteras på MDK före behandlingsbeslut:

- patienter som är aktuella för fertilitetsbevarande behandling
- patienter med misstänkt avancerad livmoderkroppscancer
- 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, både för diskussion om möjlighet till kurativ behandling och för val av systemisk behandling
- patienter vars sjukdom medför differentialdiagnostiska svårigheter
- patienter som opererats som en första del i den primära behandlingen men för vilka det finns tveksamhet om eventuell efterföljande behandling enligt rekommendationerna i detta vårdprogram.

REMISSVERSION

I detta vårdprogram definieras MDK som en diskussion om patientens omhändertagande med patolog, gynekologisk tumörkirurg, gynekologisk onkolog och radiolog. Kontaktsjuksköterskan bör närvara vid konferensen. Tiden för en MDK ska vara schemalagd och regelbundet återkommande.

Observationella studier talar för att samarbete över specialitetsgränserna och gemensamma bedömningar ger mer välgrundade behandlingsbeslut, bättre förutsättningar för effektiva vårdkedjor med minskade ledtider och högre deltagande i kliniska studier [105]. 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 [106, 107]. I majoriteten av fallen beror detta på en ändrad histologisk bedömning. I en studie rapporteras att den radiologiska bedömningen ändras i 10 % av fallen [107]. Effekterna på överlevnad har inte studerats vid gynekologisk cancer, men en positiv effekt har rapporterats vid bland annat tjock- och ändtarmscancer [105].

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 bör 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. Handläggnings- och behandlingsrekommendationer ska dokumenteras i patientens medicinska journal och patienten ska informeras.

REMISSVERSION

KAPITEL 12

Primär behandling

12.1 Val av behandling

Rekommendationer

- Kirurgi, i första hand minimalinvasiv, bör vara primärbehandling för majoriteten av patienter med livmoderkroppscancer. Den ska minst omfatta hysterektomi och bilateral salpingooforektomi (SOEB). (++++) Omentresektion eller större omentbiopsi bör utföras vid icke-endometrioid subtyp.
- I utvalda fall kan fertilitetsbevarande behandling (avsnitt 12.4 Fertilitetsbevarande handläggning) eller sparande av äggstockar (avsnitt 12.2.1Bevarande av äggstockar) övervägas.
- Portvaktskörteldiagnostik kan med stor säkerhet upptäcka lymfkörtelmetastasering i bäckenet (+++), och bör användas för alla patienter som bedöms vara aktuella för postoperativ behandling.
- Alla patienter med följande stadium enligt FIGO 2023 och molekylär subtyp är **färdigbehandlade efter det kirurgiska ingreppet** (oavsett histologi):
  - stadium I–II POLE-muterad tumör
  - stadium I–II dMMR/MSI-H subtyp
  - stadium I–II NSMP subtyp med låggradig endometrioid ER-positiv tumör
  - stadium IA1 NSMP subtyp med högrisk histologi oavsett ER-uttryck
  - stadium IA1 p53-abnormal subtyp.
- Alla patienter med följande stadium enligt FIGO 2023 och molekylär subtyp rekommenderas **6 cykler adjuvant cytostatikabehandling** (oavsett histologi):
  - stadium IIIA och IIIB2 POLE-muterad subtyp (+)
  - stadium IIIA och IIIB2 dMMR/MSI-H subtyp(++)
  - stadium IA2-II NSMP subtyp med högrisk histologi eller låggradig endometrioid ER-negativ tumör.
  - stadium IIIA och IIIB2 NSMP subtyp oavsett histologi och ER-status. (++)
  - stadium IA2-IIIC p53-abnormal subtyp (++-+++).

REMISSVERSION

- Alla patienter med följande stadium enligt FIGO 2023 och molekulär subtyp rekommenderas 4 cykler adjuvant cytostatikabehandling följt av strålbehandling:
  - stadium IIIB1 och IIIC med POLE-mutation, NSMP eller dMMR/MSI-H subtyp (+++)
- Patienter med stadium III med resttumör efter operation rekommenderas 6 cykler cytostatikabehandling med tillägg av PD-(L)1-hämmare oavsett histologi och molekylär subtyp och i de flesta fall även strålbehandling konkomitant med PD-(L)1-hämmare, följt av underhållsbehandling med PD-(L)1-hämmare. (++-+++)
- Patienter med stadium IV oavsett operationsresultat rekommenderas vanligen 6 cykler cytostatikabehandling med tillägg av PD(L)1-hämmare oavsett histologi och molekylär subtyp och i vissa fall strålbehandling konkomitant med PD-(L)1-hämmare, följt av underhållsbehandling med PD-(L)1-hämmare. (++-+++)
- När cytostatikabehandling rekommenderas är det i första hand en kombination av karboplatin (AUC 5) och paklitaxel (175 mg/m^2), 4–6 cykler utifrån stadium med 3 veckors intervall. (++)
- PD-(L)1-hämmare ges i kombination med karboplatin och paklitaxel följt av underhållsbehandling med PD-(L)1-hämmare till progress eller intolerabel toxicitet, dock i maximalt 2 år. (++++)
- Av kostnadsskäl rekommenderas för närvarande PD-1-hämmaren dostarlimab.
- Det finns ingen säker evidens för neoadjuvant cytostatikabehandling varför detta inte rekommenderas annat än i utvalda fall efter diskussion på MDK.

REMISSVERSION

12.2 Kirurgi

Operationen ska omfatta en total hysterektomi och SOEB. Hysterektomin bör utföras på ett sådant sätt att fria marginaler åstadkoms och radikalitet uppnås. Minimalinvasiv kirurgi är förstahandsvalet för det stora flertalet kvinnor med livmoderkroppscancer [108]. Undantag utgör kvinnor med kirurgisk eller anestesiologisk kontraindikation till minimalinvasiv kirurgi och kvinnor med spridd cancer som opereras med kurativ intention där öppen bukkirurgi bör utföras. Patienter med misstänkt avancerad tumörstatus, samsjuklighet eller funktionsstatus (performance status) som utgör kontraindikation för all typ av kirurgi ska diskuteras på MDK.

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

En infrakolisk omentresektion alternativt en stor omentbiopsi bör utföras vid icke-endometrioid histologi och kan övervägas i de fall tumören visar misstänkt genomväxt till uterus serosa.

Vid spridd tumör i bukhålan rekommenderas primärkirurgi med målet att uppnå makroskopisk tumörfrihet innefattande makroskopiskt förstorade körtlar [109]. Konvertering från minimalinvasiv till öppen kirurgi ska övervägas vid peroperativ upptäckt av spridning.

12.2.1 Bevarande av äggstockar

Hos premenopausala kvinnor (< 45 år) med EIN eller ytligt infiltrerande låggradig EC rekommenderas i första hand bevarande av äggstockar [110]. Förutsättningen är att äggstockarna är av normalt utseende vid transvaginalt ultraljud och peroperativ inspektion.

Salpingektomi bör utföras. Stadieindelning med portvaktskörteldiagnostik utförs enligt avsnitt 12.2.2 Portvaktskörteldiagnostik även i de fall äggstockarna sparas. Känd BRCA-mutation, Lynchs syndrom eller annan relevant ärftlighet för cancer utgör kontraindikation för bevarande av äggstockar [81].

Vid överraskande fynd av låggradig endometrioid cancer med ytlig invasion efter hysterektomi (vanligtvis på benign indikation) behöver inte äggstockar med normalt utseende avlägsnas. Vid djup myometrieinvasion eller icke-endometrioid histologi bör ställning tas till kompletterande salpingo-ooforektomi, restaging och/eller postoperativ onkologisk behandling enligt avsnitt 12.2.2.4 Restagingkirurgi.

12.2.2 Portvaktskörteldiagnostik

Detektion av portvaktskörtlar vid primäroperation av livmoderkroppscancer har flera avgörande fördelar:

- Samtliga kvinnor med livmoderkroppscancer kan erbjudas tillförlitlig kirurgisk stadieindelning.
- Andelen reoperationer för restaging minimeras

REMISSVERSION

12.2.2.1 Bakgrund

Den traditionella preoperativa riskgrupperingen av livmoderkroppscancer, med endast körtelutrymning för högriskgruppen, motiverades av att riskerna med lymfkörtelutrymning ansågs överstiga vinsterna med att identifiera en relativt låg andel metastaser i lågriskgruppen. Dock har senare studier i lågriskgruppen, som inkluderat ultrasnittning av lymfkörtlar, visat en förekomst av lymfkörtelmetastaser på upp till 12 % [111, 112].

Ett flertal prospektiva studier har varit avgörande för införandet av portvaktskörteldiagnostik vid livmoderkroppscancer. Indocyaningrönt (ICG) har visat sig vara överlägsen tracer [113] i kombination med minimalinvasiv kirurgisk teknik [114]. I den svenska studien SHREC studerades portvaktskörtelkirurgi i bäckenet som ett alternativ till komplett körtelutrymning bland 257 kvinnor med högrisklivmoderkroppscancer [115]. Sensitiviteten för detektion av pelvina metastaser för hela algoritmen var 100 % och andelen isolerade paraaortala metastaser var endast 3,5 % (vilket motsvarar mindre än 1 % i den totala gruppen). Det sistnämnda var ett resultat av ultrastaging där 16 % av kvinnorna med enbart mikrometastaser eller ITC visade sig ha paraaortal spridning. Utan ultrastaging av portvaktslymfkörtlarna hade dessa paraaortala metastaser betraktats som isolerade. I SHREC-studien, där kirurgin utfördes av ett litet antal erfarna kirurger, uppnåddes vidare en bilateral kartläggning av portvaktslymfkörtlar på 95 % vilket understryker vikten av kirurgisk vana. Risken för symtomgivande lymfödem har visat sig minska från cirka 20 % till cirka 1 %, och risken för lymfcystor i bäckenet från 12 % till 2,5 % vid enbart portvaktskörtelkirurgi jämfört med full körtelutrymning [116, 117]. I SHREC-studien noterades inga intraoperativa komplikationer som var relaterade till detektion eller extirpation av portvaktskörtlar. En nyligen publicerad studie från Sverige ger stöd för att anatomisk kartläggning av de lymfkörtlar som vanligen identifieras som portvaktskörtlar, i kombination med mycket hög lyckandegrad, minimerar behovet av kompletterande full körtelutrymning vid utebliven kartläggning [111].

Alla kvinnor med livmoderkroppscancer som är bedöms tåla onkologisk efterbehandling bör erbjudas portvaktskörteldiagnostik. Vid anestesiologisk kontraindikation till minimalinvasiv kirurgi bör detektion av portvaktskörtlar med anpassad öppen teknik eftersträvas. Om sådan saknas kan anatomiskt baserad körteldiagnostik tillämpas (se nedan). I de fall det råder tveksamhet bör patienter diskuteras på MDK. En studie har visat att cirka 85 % av patienter med livmoderkroppscancer uppfyller kriterierna för portvaktskörteldiagnostik med minimalinvasiv kirurgi [116]

REMISSVERSION

12.2.2.2 Kirurgisk teknik för att upptäcka portvaktskörtlar

Detektion av portvaktskörtlar ska utföras före hysterektomin och inleds med injektion av 4 x 0,25 ml, 2,5 mg/ml ICG klockan 2, 4, 8 och 10, långsamt submuköst i cervix. Därefter öppnas de pararektala och paravesikala avaskulära spatierna på sådant sätt att den parauterina vaskulära vävnaden med lymfbanor från uterus till bäckenväggvaskulära vävnaden behålls intakt. Därefter bedöms ICG-upptaget i lymfbanor och lymfkörtlar. Ipsilateral reinjektion av ICG rekommenderas vid uteblivet ICG-upptag.

Två typer av ICG-baserade portvaktskörtlar kan definieras: Typ 1 utgörs av ICG-positiv körtel med en afferent ICG-positiv lymfbana, medan typ 2 definieras som en ICG-negativ lymfkörtel med en afferent lymfbana i avsaknad av andra ICG-positiva ipsilaterala körtlar. Detektion av portvaktslymfkörtlar ska alltid innefatta bedömning av körtlar både i obturatorlogen (den vanligaste lokalisationen för isolerade körtelmetastaser) och körtlar medialt och lateralt om a. iliaca externa. Makroskopiskt misstänkta körtlar ska alltid avlägsnas.

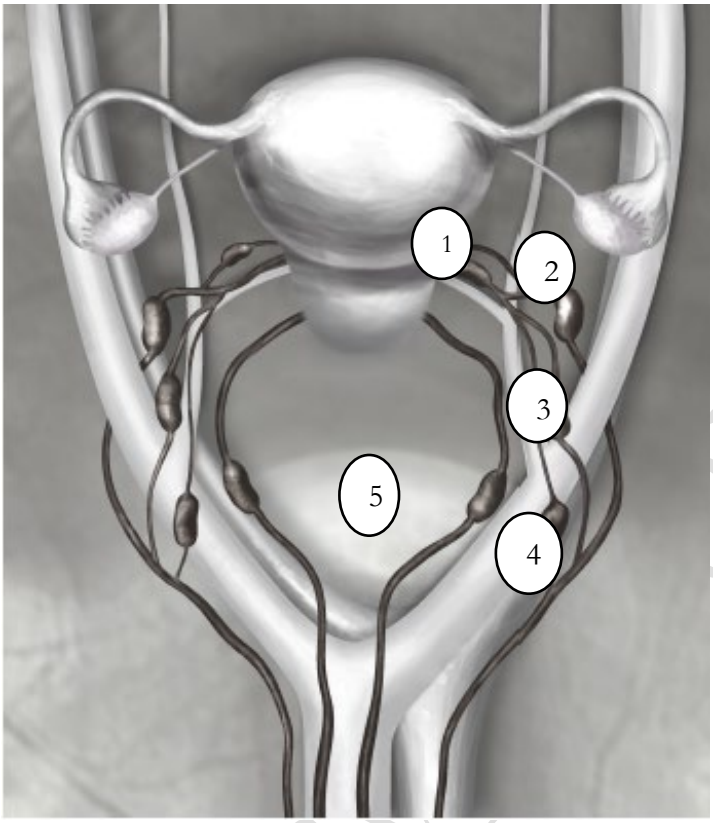
Den parauterina lymfovaskulära vävnaden förbinder uterus med körtlar mera lateralt och innehåller körtlar hos upp till 40 % av patienterna. Om körtlar identifieras makroskopiskt bör dessa avlägsnas och histologiskt behandlas som portvaktskörtlar.

I avsaknad av portvaktskörtlar typ 1–2 definierade enligt ovan, kan lymfkörtlar på anatomiskt typiska lokalisationer utföras (”portvaktskörtelsanatomi”). Detta bör alltid omfatta körtel i proximala obturatorlogen, körtel interiliacalt och körtel lateral om a. iliaca externa i nivå-bifurkation av a. iliaca communis (de typiska lokalisationerna). Se figur 5.

Samtliga portvaktskörtlar ska genomgå ultrasnittning och immunhistokemi i den patologiska bedömningen

REMISSVERSION

Figur 5. Schematisk beskrivning av typiska positioner för portvaktskörtlar vid livmoderkroppscancer



Luhrs Bollino Persson Gynecol Oncol 2022 Jun;165(3).

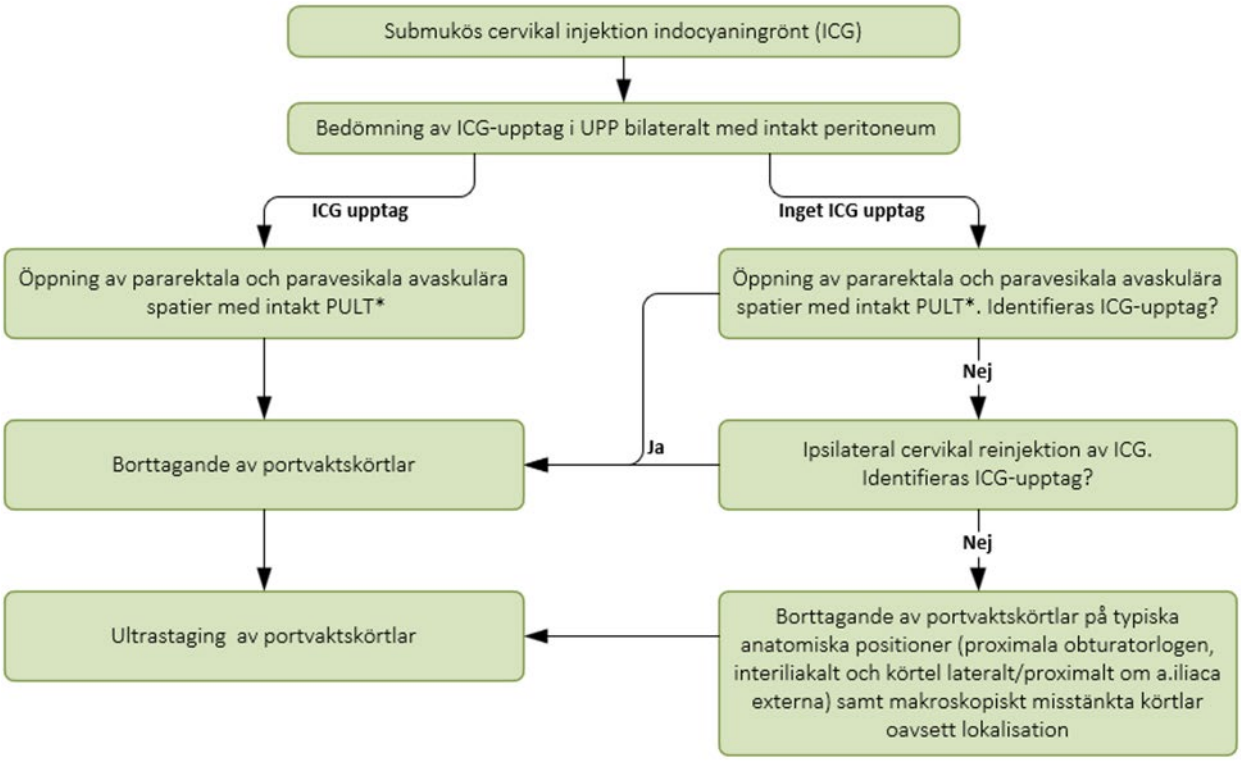
I bilden följande positioner för portvaktslymfkörtel:
1 = PULT (parauterine lymphatic tissue / parauterin lymfvaskulär vävnad),
2= obturatorloge,
3= interiliakal / iliaka externa,
4= iliaka communis,
5= presakralt.

12.2.2.3 Adekvat portvaktskörteldetektion

För att betraktas som en fullgod ersättning för en körtelutrymning i bäckenet ska enligt beskrivning ovan 2 portvaktskörtlar per bäckenvägg typ 1–2 eftersträvas, eller minst 3 körtlar med ”portvaktskörtelanatomi” per bäckenvägg.

REMISSVERSION

Figur 6. Algoritm för portvaktskörtlar



* PULT = parauterina lymfovaskulära vävnaden
UPP = Upper Paracervical Pathway

12.2.2.4 Restagingkirurgi

Behov av restaging kan uppstå vid överraskande fynd av livmoderkroppscancer efter hysterektomi eller vid överraskande histopatologiska fynd efter operation med enbart hysterektomi med eller utan SOEB på grund av EIN.

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

Om portvaktskörteldiagnostik inte har utförts vid primärkirurgi bör restaging övervägas. Man kan avstå restaging vid:

- molekylär subtyp NSMP med låggradig endometroid ER-positiv tumör utan djupväxt eller extensiv LVSI
- molekylär subtyp POLE-muterad oavsett histologi
- tumör som är begränsad till polyp eller endometriet (utan myometrieinväxt) oavsett andra faktorer.

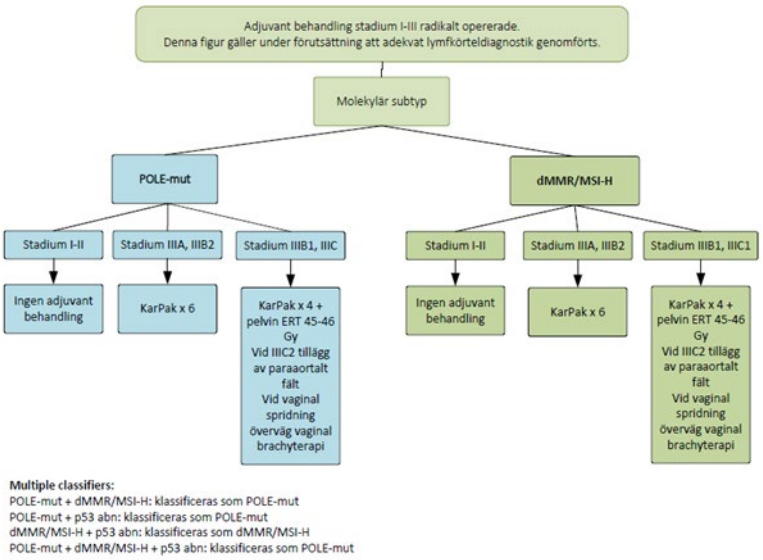
REMISS V

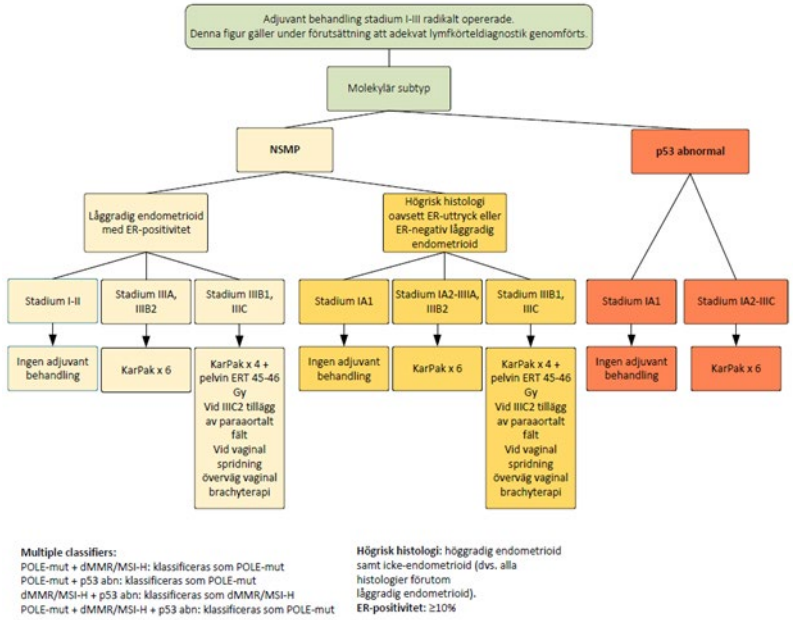
Som alternativ till full pelvin körtelutrymning kan portvaktskörteldiagnostik (inklusive ultrastaging) utföras med anatomisk portvaktskörtelteknik [111]. (Se avsnitt 12.2.2.2 Kirurgisk teknik för att upptäcka portvaktskörtlar.)

12.3 Onkologisk behandling

De europeiska riktlinjerna från 2025 [81] avspeglar fortfarande brist på solida data gällande adjuvant behandling. Som tidigare varierar riktlinjerna utifrån behandlingstraditioner i de olika europeiska länderna.

Figur 7. Postoperativ behandling för patienter med kirurgiskt stadium I–III (FIGO 2023), radikalt opererade. Figuren gäller under förutsättning att adekvat lymfkörteldiagnostik genomförts.





Figuren finns i större format i bilaga 2 Postoperativ behandling. Kirurgiskt stadium I-III. Radikalt opererade.

I de fall patienten inte har genomgått primär lymfkörteldiagnostik bör diskussion angående reoperation med lymfkörteldiagnostik ske på MDK (se avsnitt 12.2.2.4 Restagingkirurgi. Om patienten inte genomgår lymfkörteldiagnostik ändras inte den onkologiska handläggningen som rekommenderas utifrån övriga riskfaktorer såsom stadium, histologi och molekylär subtyp.

12.3.1 Primär läkemedelsbehandling

12.3.1.1 Cytostatikabehandling

Kombinationen av karboplatin och paklitaxel (KarPak) är standard vid första linjens behandling av livmoderkroppscancer.

Cisplatin, karboplatin, doxorubicin och paklitaxel har alla uppvisat effekt i ett flertal fas II-studier. I en fas III-studie från 2004 påvisades att kombinationen cisplatin, doxorubicin och paklitaxel gav en högre total överlevnad än kombinationen cisplatin och doxorubicin men till priset av oacceptabel toxicitet [118]. I en fas III non-inferiority-studie (GOG0209) påvisades att kombinationen KarPak inte var sämre än trippelbehandlingen [119]. KarPak betraktas efter detta som förstahandsvalet vid livmoderkroppscancer.

REMISSVERSION

12.3.1.2 Preoperativ (neoadjuvant) cytostatikabehandling

Det saknas evidens från randomiserade studier för preoperativ (neoadjuvant) cytostatikabehandling vid avancerad livmodercancer som stöd för riktlinjer. Primär kirurgi med optimal tumörreduktion är standardbehandling, och ger en överlevnadsvinst även vid fjärrmetastasering [120].

I två översiktsartiklar har man analyserat retrospektiva studier och en liten prospektiv studie om preoperativ cytostatikabehandling + IDS vid livmodercancer. De ingående studierna är heterogena, ofta med små kohorter och skillnader i cytostatikaregimer, histologi och adjuvant behandling [120, 121]. Man konstaterar sammanfattningsvis att preoperativ cytostatikabehandling + IDS kan övervägas vid primärt icke-resektabel sjukdom eller icke-operabel patient med nedsatt allmäntillstånd, oavsett histologi. Man finner hög andel respons på neoadjuvant cytostatikabehandling (60–70 %), god chans till optimal fördröjd kirurgi för de som opereras (50–80 %), och jämförbar överlevnad med primärt opererade.

Enligt nya ESGO-ESTRO-ESP-riktlinjerna för livmoderkroppscancer kan preoperativ cytostatikabehandling övervägas vid primärt inoperabla fall. Vid molekylär subtyp dMMR/MSI-H rekommenderas tillägg med PD-(L)1-hämmare till cytostatika vid preoperativ cytostatikabehandling [104]. Vid gott svar på preoperativ cytostatikabehandling kan fördröjd kirurgi beaktas, beroende på patientens önskemål, lämplighet för kirurgi och förutsättningar för komplett makroskopisk resektion. I dagsläget finns således inte tillräcklig evidens för att rekommendera preoperativ cytostatikabehandling, men det kan övervägas i utvalda fall [81, 104].

12.3.1.3 Adjuvant (postoperativ) cytostatikabehandling

Ett flertal studier har utförts för att klargöra om cytostatikabehandling ger en förlängd överlevnad i ett postoperativt skede. Dessvärre har många studier inkluderat patienter med både hög och låg risk, ofta i kombination med strålbehandling i ena eller båda armarna, vilket försvårat bedömningen av resultatet. De flesta studieresultat har varit negativa.

Vid tumörsjukdom som är begränsad till uterus (stadium I–II) saknas i dag evidens för nytta av adjuvant cytostatikabehandling. ENGOT EN 2-studien inkluderade patienter med högriskhistologi i stadium I–II som randomiserades till KarPak x 6 eller enbart kontroller. Studieresultaten inväntas fortfarande. Den enda studie med relativt stor andel patienter i tidigt stadium som visat fördel för tillägg av cytostatika är en randomiserad studie som inkluderade patienter med stadium I–II och positiv buksköljvätska (då klassificerat som stadium IIIA) med i huvudsak högriskhistologi. Patienterna fick postoperativ extern strålbehandling med eller utan vaginal brakyterapi och randomiserades till 4 kurer cytostatika eller ingen ytterligare behandling. Man fann att de som

REMISSVERSION

fått tillägg av cytostatikabehandling hade en signifikant längre progressionsfri överlevnad [122]. När dessa data poolades med en italiensk studie med liknande design kunde även en signifikant förlängd cancerspecifik överlevnad och en trend till förbättrad total överlevnad konstateras i gruppen som fått postoperativ cytostatikabehandling [123].

Vid mer avancerad tumörsjukdom (stadium III–IV), oavsett om patienten är radikalt opererad eller inte, är evidensen för nytta av adjuvant cytostatikabehandling starkare. I den randomiserade fas III-multicenterstudien PORTEC-3 randomiserades patienter (N = 660) med högriskcancer till adjuvant behandling med antingen kombinerad cytostatika- och strålbehandling följt av 4 cykler KarPak eller enbart strålbehandling [124].

I fas III-multicenterstudien GOG-258 randomiserades 813 kvinnor med livmoderkroppscancer i stadium III och IVA (75 % IIIC) till att postoperativt få antingen enbart cytostatika eller kombinerad cytostatika- och strålbehandling. I cytostatikaarmen fick patienterna karboplatin (AUC 6) och paklitaxel x 6.

I cytostatika- och strålbehandlingsarmen gavs strålbehandling mot bäckenet 45 Gy med 2 cykler cisplatin följt av karboplatin (AUC 5–6) och paklitaxel x 4. Bara 75 % klarade att få de 4 cyklerna KarPak. Som förväntat såg man fler lokala återfall i bäcken och vagina hos dem som inte strålbehandlats. Samtidigt noterades högre förekomst av distansåterfall i kombinationsarmen. Man fann ingen skillnad i primärutfallsmåttet sjukdomsfri överlevnad mellan armarna [125]. Finala totalöverlevnadsdata visade ingen överlevnadsskillnad med cytostatika- och strålbehandling jämfört med bara cytostatikabehandling vid stadium III–IVA [126].

Behandlingsupplägget i studierna PORTEC 3 och GOG 258 skiljer sig från behandlingspraxis i Sverige, där vi startar med cytostatikabehandling och därefter ger strålbehandling. Dessa två behandlingsupplägg är inte jämförda med varandra varför man inte kan säga vilket som är bäst. När det svenska behandlingsupplägget med cytostatikabehandling följt av strålbehandling infördes resonerade man att det skulle vara gynnsamt att starta med cytostatikabehandling för att behandla eventuell mikroskopisk fjärrspridning först, och att cytostatikabehandling har sämre effekt i strålbehandlat område.

Vid portvaktskörteldiagnostik får man mer detaljerat svar på spridning i lymfkörtlar i bäckenet i form av makrometastaser, mikrometastaser och ITC jämfört med traditionell lymfkörtelutrymning. Patienter med makro- och mikrometastaser stadieindelas och behandlas som stadium IIIC, medan ITC

REMISSVERSION

(definierat som maligna cellkluster 0,2 mm och färre än 200 celler) inte påverkar stadieindelningen men noteras med N0(i+).

12.3.2 Isolerade tumörceller (ITC)

I de europeiska riktlinjerna (ESGO-ESTRO-ESP) nämns ITC, men det konstateras att den prognostiska betydelsen är otillräckligt studerad och man lämnar därför inga behandlingsrekommendationer baserat på förekomst av ITC [104]. Antalet studier som adresserar den kliniska betydelsen av ITC vid behandling av endometriecancer är begränsade och resultaten är ofta svårtolkade då de bygger på retrospektiva material där en stor andel av patienterna med ITC har fått adjuvant behandling med anledning av någon annan riskfaktor. I dessa fall är förekomsten av ITC endast av akademisk betydelse eftersom utfallet av behandlingen blir detsamma. Det finns två större studier som mer specifikt tittar på betydelsen av ITC vid lågrisk endometriecancer i tidigt stadium. En multicenterstudie fann att förekomst av ITC var associerat med sämre sjukdomsfri överlevnad [127]. I en större kohortstudie fann man inte någon statistiskt signifikant skillnad i total överlevnad som var associerad med förekomst av ITC [128]. Evidensen för hur patienter med ITC som enda riskfaktor ska behandlas postoperativt är i dagsläget otillräcklig. I avvaktan på mer evidens från prospektiva studier och längre uppföljning, rekommenderas därför att ITC inte bör påverka valet av adjuvant behandling.

12.3.3 Adjuvant behandling utifrån molekylär subtyp

Rekommendationerna om adjuvant behandling utgår från de fyra molekylära subtyperna POLE-mutation, dMMR/MSI-H, NSMP och p53-abnormal. Behandlingsrekommendationerna tar sin utgångspunkt i de uppdaterade europeiska riktlinjerna från ESGO-ESTRO-ESP 2025 [104], där patienterna delas in i olika riskklasser utifrån stadium enligt FIGO 2023 och molekylär subtyp. Lågriskgruppen beräknas ha < 8 % risk för återfall inom 5 år; intermediärriskgruppen 8–4 %, hög intermediärriskgruppen 15–24 % och slutligen högriskgruppen som har ≥ 25 % återfallsrisk.

12.3.3.1 Primärbehandling vid molekylär subtyp POLE-muterad

Om det finns en påvisad POLE-mutation i tumören hör den till molekylär subtyp POLE-muterad även om det samtidigt finns dMMR och/eller p53-mutation.

REMISSVERSION

Fas III-studierna PORTEC 1 och 2 har visat att patienter med POLE-muterade tumörer har mycket god prognos, oavsett andra kliniska och patologiska variabler [129, 130]. I PORTEC 3 har man i efterhand genomfört molekylär klassificering av alla tumörer, och man kunde då se att patienter med POLE-mutation hade mycket god prognos oavsett adjuvant behandling med kombinerad cytostatika- och strålbehandling eller enbart strålbehandling (HR för sjukdomsfri överlevnad var 0,079; totalöverlevnad: 0,11 i en multivariatanalys). Endast 1 av 51 patienter med POLE-mutation fick återfall och avled, trots att högriskpatienter ingick i gruppen POLE-muterade (23,5 % stadium III; 11,8 % serös; 11,8 % klarcellig; 56,9 % höggradig endometrioid). Som slutsats föreslogs deeskalering från cytostatikabehandling för POLE-muterade tumörer. I non-inferiority-studien PORTEC-4a med patienter i stadium I–II sågs inte fler vaginala återfall hos patienter där man avstått från adjuvant behandling än hos de som behandlats med brakyterapi i POLE-subgruppen [131]. Vidare [132] visade en dansk studie med 367 patienter med höggradig endometrioid livmoderkroppscancer i stadium I–III att ingen av patienterna med POLE-mutation hade fått återfall vid 5 års uppföljning, oberoende av lymfkörtelstaging och om de erhållit adjuvant behandling eller inte [133]. Sammantaget anses patienter med stadium I–II och POLE-mutation (5–15 %) ha låg risk för återfall och bedöms inte gagnas av adjuvant cytostatikabehandling [134-137]. Vårdprogramsgruppen rekommenderar därför att patienter med stadium I–II och POLE-mutation inte ska erhålla adjuvant behandling (oavsett histologi), i enlighet med europeiska riktlinjer [104].

POLE-mutation är ovanligt vid avancerad sjukdom (stadium III–IV) [131, 135]. Det finns därför otillräcklig evidens för specifika behandlingsrekommendationer utifrån begränsade data i publicerade studier med molekylär klassificering. I en norsk real-world-studie på 360 patienter med primärt avancerad eller återfall i endometriecancer som fått platinumbaserad cytostatikabehandling var 11 patienter POLE-muterade. I subgruppen förekom två återfall och risken för återfall var mycket låg (HR 0,31; 95% CI: 0,07–1,29) [138]. I fas II-studien RAINBO blue undersöks deeskalering av adjuvant behandling för patienter med POLE-muterade tumörer, där stadium I–II inte får adjuvant behandling och stadium III randomiseras mellan adjuvant extern strålbehandling eller ingen behandling [139].
Underlaget för behandling med immunterapi är fortfarande otillräckligt för POLE-muterade tumörer. I en metaanalys med fem kliniska studier av behandling med PD-(L)1-hämmare fanns uppdelning utifrån molekylär subgrupp. Sammanlagt var enbart 12 patienter POLE-muterade och vidare analyser var ogenomförbara [140]. POLE-muterade tumörer har en ultrahög mutationsbörda, vilket leder till ett högt antal neo-antigen och

REMISSVERSION

tumörinfiltrerande lymfocyter. Vidare har immunterapi visat sig ge mycket lovande resultat vid POLE-mutationer vid flera andra tumörformer [141, 142], varför det finns anledning att tro att det kan ha god effekt även vid endometriecancer.

I ESGO-ESTRO-ESP-riktlinjerna 2025 rekommenderas multidisciplinär diskussion utifrån varje patientfall vid POLE-mutation stadium III–IV. Man kan överväga att avstå från adjuvant behandling i stadium III, med det finns otillräckliga data i nuläget om hur prognosen påverkas, och ytterligare studier behövs innan nedtrappning av behandling vid avancerad sjukdom generellt kan rekommenderas. Adjuvant cytostatikabehandling med 6 kurer KarPak vid stadium (FIGO 2023) IIIA och IIIB2, respektive 4 kurer KarPak följt av strålbehandling i stadium IIIB1 och IIIC, rekommenderas fortsatt som standardbehandling.

12.3.3.2 Primärbehandling vid molekylär subtyp dMMR/MSI-H

Vid dMMR/MSI-H och samtidig p53-mutation hör tumören till molekylär subtyp dMMR/MSI-H (och behandlas därefter). Vid dMMR/MSI-H och samtidig POLE-mutation hör tumören till molekylär subtyp POLE-mutation (och behandlas därefter, men testning för Lynchs syndrom rekommenderas).

Patienter med dMMR/MSI-H har generellt en intermediär prognos. Stadium I innebär låg eller intermediär risk för återfall enligt ESGO-ESTRO-ESP-riktlinjerna 2025 [104]. Stadium II i denna grupp klassificeras som intermediär till hög intermediär risk. Evidensen för huruvida patienter med dMMR i FIGO 2023 stadium I och II gagnas av adjuvant behandling är bristfällig. I PORTEC-3 sågs en trend till fördel för kombinerad cytostatika- och strålbehandling [131]. ESGO-ESTRO-ESP-riktlinjerna 2025 lämnar öppet kring huruvida dessa patienter bör erhålla adjuvant vaginal brakyterapi, extern strålbehandling eller ingen adjuvant behandling [104]. Utifrån den osäkra vinsten med adjuvant strålbehandling, där möjligheten till kurativt syftande strålbehandling vid vaginal- eller bäckenåterfall finns, rekommenderar vårdprogramsgruppen att man avstår från adjuvant strålbehandling för patienter med stadium I–II dMMR/MSI-H (oavsett histologi). Uppföljning av denna patientgrupp är viktig både för att hitta lokala återfall och för att hitta spridd sjukdom, med tanke på förväntad god respons på återfallsbehandling med immunterapi, se avsnitt 13.3.2.1 Immunterapi.

Patienter med molekylär subtyp dMMR/MSI-H i stadium III tillhör högriskgrupp för återfall. Subtypen har visat sig ha mycket god respons på immunterapi i flera stora randomiserade studier (se avsnitt 12.3.3.6

REMISSVERSION

Immunterapi). I ESGO-ESTRO-ESP:s riktlinjer rekommenderas adjuvant behandling med KarPak och eventuell extern strålbehandling, och att tillägg av PD-(L)1-hämmare ska övervägas utifrån de studier som beskrivs närmare i avsnitt 12.3.3.6 Immunterapi. Effekten av immunterapi vid adjuvantbehandling utvärderas i den pågående fas III-studien RAINBO MMRd-GREEN, där patienter med subtyp dMMR/MSI-H i stadium II med LVSI eller stadium III randomiseras till adjuvant strålbehandling med eller utan tillägg av PD-L1-hämmaren durvalumab [139]. Denna studie använder således strålbehandling som jämförelsearm, vilket inte speglar behandlingstraditionen i Sverige.

Då tillägg av PD-(L)1-antikropp inte är godkänt i adjuvant situation rekommenderar vårdprogramsgruppen cytostatikabehandling med 6 kurer KarPak vid stadium (FIGO 2023) IIIA och IIIB2, och 4 kurer KarPak följt av strålbehandling i stadium III B1 och III C.

12.3.3.3 Primärbehandling vid molekylär subtyp NSMP

I gruppen NSMP har det tydligt visats att uttryck av ER har en avgörande prognostisk betydelse [96]. ESGO-ESTRO-ESP-riktlinjerna introducerar indelning av NSMP i låggradiga endometrioida ER-positiva (≥ 10 %) tumörer respektive tumörer med högriskhistologi och/eller ER-negativitet, och behandlingsrekommendationer skiljer sig åt mellan dessa två grupper [104]. I den senare gruppen ingår tumörer med högriskhistologi, oavsett ER-uttryck, och ER-negativa låggradiga endometrioida tumörer.

Gruppen NSMP låggradiga endometrioida ER-positiva tumörer i stadium I–IIA har låg eller intermediär risk för återfall enligt ESGO-ESTRO-ESP-riktlinjerna 2025 [104]. Stadium IIB i denna grupp innebär förekomst av LVSI och klassificeras som hög intermediär risk. Rekommendationen för dessa patienter är adjuvant vaginal brakyterapi eller extern strålbehandling i syfte att minska risken för lokala återfall. De europeiska riktlinjerna öppnar dock för att avstå adjuvant behandling. I PORTEC-4a riskstratifierades patienter med gynnsamma molekylära subtyper (POLE-muterad, dMMR samt NSMP låggradig endometrioid ER-positiv) i tidigt stadium (I–II) till att avstå från adjuvant strålbehandling. Studien visade en mycket låg frekvens av vaginala återfall och hög överlevnad, vilket ger stöd för deeskalering av adjuvant strålbehandling i denna population [132]. Mot bakgrund av den begränsade och osäkra överlevnadsvinsten av adjuvant strålbehandling, samt möjligheten till kurativt syftande behandling vid vaginal- eller bäckenåterfall, rekommenderar vårdprogramsgruppen att avstå från adjuvant behandling för patienter med stadium I–II NSMP låggradig endometrioid ER-positiv endometriecancer.

REMISSVERSION

Gruppen NSMP högriskhistologi oavsett ER-uttryck eller ER-negativ låggradig endometrioid i stadium I–II tillhör högriskgruppen och rekommenderas adjuvant behandling (med undantag för tumörer helt utan myometrieinvasion (stadium 1A1). Eftersom denna patientgrupp har visat sig ha en ogynnsam prognos som är jämförbar med p53-abnormal [96] rekommenderas adjuvant behandling med 6 kurer KarPak. Vid neuropatier och för skörare patienter kan dosen paklitaxel behöva minskas eller tas bort.

Samtliga NSMP stadium III tillhör högriskgruppen och rekommenderas adjuvant KarPak och extern strålbehandling alternativ KarPak med eller utan vaginal brakyterapi i 2025 års ESGO-ESTRO-ESP-riktlinjer. PORTEC-3 och GOG-258 är de viktigaste randomiserade studier som adresserar frågan om adjuvant kombinerad cytostatika- och strålbehandling versus enstaka modalitet i stadium III livmoderkroppscancer. PORTEC-3 randomiserade patienter till adjuvant kombinerad cytostatika- och strålbehandling eller enbart extern strålbehandling, och resultaten visade överlevnadsfördel i gruppen som fick kombinerad cytostatika- och strålbehandling. Uppföljande analyser och post hoc-analyser med molekylär klassifikation från PORTEC-3 ger stöd för adjuvant KarPak och extern strålbehandling, särskilt för NSMP högriskhistologi och/eller ER-negativ. Det är dock viktigt att betona att prospektiva molekylärspecifika data saknas. I GOG-258 randomiserades patienter med stadium III–IVA till antingen strålbehandling (med konkomittant cisplatin) följt av cytostatikabehandling eller enbart cytostatikabehandling och man kunde inte se någon skillnad i överlevnad men bättre lokoregional kontroll i gruppen med kombinerad cytostatika- och strålbehandling [125]. Vårdprogrammet sammantagna rekommendation är adjuvant behandling med 6 cykler KarPak vid stadium (FIGO 2023) IIIA och IIIB2, och 4 kurer KarPak följt av strålbehandling vid stadium IIIB1 och IIIC.

12.3.3.4 Primärbehandling vid molekylär subtyp p53-abnormal

Tumörer med p53-mutation och samtidig POLE-mutation eller dMMR/MSI-H tillhör inte molekylär subtyp p53-abnormal, utan ska behandlas enligt rekommendationerna för molekylär subtyp POLE-mutation respektive dMMR/MSI-H.

Patienter med molekylär subtyp p53-abnormal-tumörer har sämst prognos för både återfall och överlevnad, oberoende av typ av adjuvant behandling, histologisk typ eller grad, även vid stadium I. Således klassas alla stadier av p53-abnormal som högriskgrupp för återfall enligt ESGO-ESTRO-ESP:s riktlinjer 2025, med enda undantaget för tumörer helt utan myometrieinvasion (stadium 1A1) [104].

REMISSVERSION

Patienter med p53-abnormal-tumörer (majoriteten av serösa cancrar men även en signifikant andel av övriga histologiska subtyper) verkar ha störst nytta av adjuvant cytostatikabehandling [133, 143]. I en retrospektiv analys av PORTEC-3-studien hade patienter med p53-abnormal den sämsta prognosen[131]. 10 års totalöverlevnad och sjukdomsfri överlevnad förbättrades för p53-abnormal tumörer som behandlades med tillägg av adjuvant cytostatika till strålbehandling jämfört med endast strålbehandling. Den totala 10-årsöverlevnaden ökade med 16,1 procentenheter: 52,7 % med strålbehandling och tillägg av adjuvant cytostatika jämfört med 36,6 % med strålbehandling (HR 0,52; 95 % CI 0,30–0,91, p = 0,021). Den 10-åriga sjukdomsfria överlevnaden var 52,6 % med strålbehandling och tillägg av adjuvant cytostatika jämfört med 37, 0 % med strålbehandling för p53-abnormal-gruppen (HR 0,42; 95% CI 0,24–0,74, p = 0,0027) [143].

Enligt ovan resonemang har adjuvant cytostatikabehandling således positiv effekt på total och sjukdomsfri överlevnad. Strålbehandling påverkar endast förekomsten av lokala återfall i vagina och bäcken (se avsnitt 12.3.4 Strålbehandling). Cytostatikabehandling i 6 cykler rekommenderas vid all p53-abnormal cancer, oavsett histologi och stadium, utom vid avsaknad av myometrieinvasion (stadium 1A1, där evidensläget fortfarande är osäkert). Vid neuropatier och för skörare patienter kan paklitaxeldosen behöva minskas eller tas bort. Rekommendationen med cytostatikabehandling utan strålbehandling överensstämmer med rekommendationer i Danmark och Norge, och finns som alternativ i de europeiska riktlinjerna [104].

12.3.3.5 Målriktad behandling

Till skillnad från 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.

12.3.3.6 Immunterapi

År 2023 presenterades resultat från fyra stora randomiserade fas III-studier som utvärderade effekten av immunterapi i form av PD-(L)1-hämmare som tillägg till cytostatikabehandling i första linjen vid primärt avancerad sjukdom eller återfall (ENGOT-en6/RUBY, NRG-GY018/KEYNOTE-868, ENGOT-en7/AtTEnd och GOG-3041/DUO-E). Samtliga studier har visat en tydligt förbättrad progressionsfri överlevnad för patienter som erhållit tillägg av immunterapi till KarPak, med störst förbättring i gruppen med

REMISSVERSION

dMMR/MSI-H. Mer utförlig beskrivning av studierna presenteras i kapitel 13 Återfall, avsnitt 13.3.2.1 Immunterapi.

Adjuvant behandling med pembrolizumab i tillägg till KarPak resulterade inte i förbättrad sjukdomsfri överlevnad i den randomiserade fas 3-studien ENGOT-En11/Keynote-B21, som inkluderade 1 095 nydiagnostiserade patienter med vissa högriskfaktorer (stadium I–II med icke-endometrioid histologi eller p53-abnormal, samt stadium III och IVA oavsett histologi) som opererats radikalt. [144]. En fjärdedel av patienterna tillhörde gruppen dMMR/MSI-H, och 65 % var diagnostiserade i stadium III. I en förspecificerad subanalys sågs en tydligt förbättrad sjukdomsfri överlevnad i gruppen med dMMR/MSI-H (HR 0,31).

Baserat på resultaten från ovanstående studier är kombinationsbehandling med KarPak och PD-(L)1-hämmarna dostarlimab, durvalumab och pembrolizumab godkända för patienter med avancerad livmoderkroppscancer. Vid stadium III med resttumör efter operation och stadium IV, oavsett operationsresultat, rekommenderas tillägg av PD-(L)1-hämmare till KarPak oavsett MMR-status (dvs. vid både dMMR och pMMR). Av kostnadsskäl rekommenderas dostarlimab, som ges i dosen 500 mg i kombination med KarPak var 3:e vecka i 6 cykler, följt av dostarlimab 1 000 mg var 6:e vecka (med start 3 veckor efter sista given DostarKarPak) till progress eller intolerabel toxicitet, dock i maximalt 2 år. Dostarlimab kan ges samtidigt som strålbehandling.

12.3.3.7 Hormonbehandling

12.3.3.7.1 Adjuvant (postoperativ) hormonbehandling

Det finns ingen evidens för nytta av adjuvant hormonbehandling vid livmoderkroppscancer, till skillnad från exempelvis bröstcancer. I en Cochraneanalys från 2014, som var 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 [145].

12.3.3.7.2 Behandling vid avancerad sjukdom

Se kapitel 13 Behandling av återfall, avsnitt 13.3.2.3Angiogeneshämmare

12.3.3.8 Angiogeneshämmare

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

REMISSVERSION

I övrigt, se kapitel 13 Behandling av återfall, avsnitt 13.3.2.3 Angiogeneshämmare.

12.3.4 Strålbehandling

12.3.4.1 Primär extern strålbehandling

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

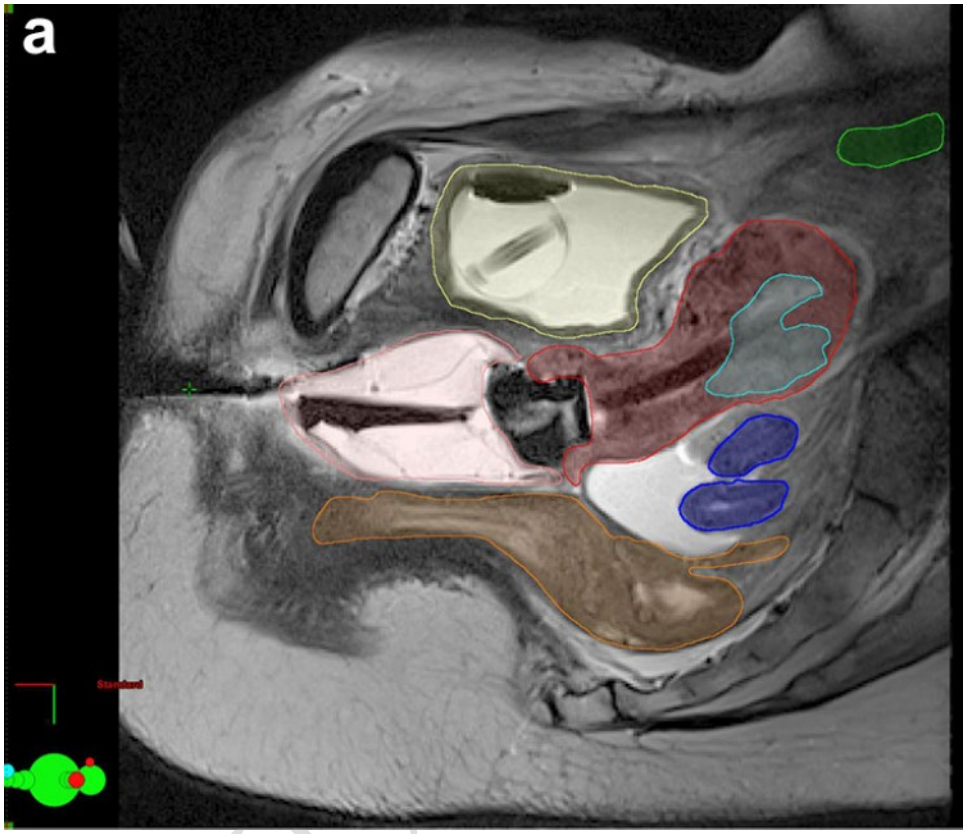
12.3.4.2 Primär intrauterin brakyterapi

Intrauterin brakyterapi 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 [146-148].

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 [149] kan högdosrat-brakyterapi ges med dosen 6 x 7 Gy till HR-CTV. Enligt Clinical Practice Guidelines in Oncologys (NCCN) rekommendationer bör patienten få en total dos (EQD2) > 48 Gy till uterus, cervix och 1–2 cm av vagina när endast brakyterapi används [150].

REMISSVERSION

Figur 8. 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) [150].



12.3.4.3 Adjuvant (postoperativ) extern strålbehandling

Evidensen för adjuvant strålbehandling vid endometriecancer har utvecklats över tid och präglas av skillnader i studiedesign mellan äldre och nyare studier samt mellan amerikanska och europeiska studier.

Ett flertal randomiserade studier har samstämmigt visat att strålbehandlingen minskar risken för lokala återfall, men att den inte påverkar 5-årsöverlevnaden i stadium I–II [151-154].

I en Cochrane-review av Galaal et al. från 2014, som sammanfattade äldre randomiserade studier, sågs en överlevnadsfördel för cytostatikabehandling jämfört med strålbehandling vid stadium III–IV endometriecancer. Dessa resultat har dock begränsad överförbarhet till dagens kliniska praxis, eftersom studierna var små och heterogena och genomfördes i en tid då både kirurgisk staging, patologisk undersökning och adjuvanta behandlingsregimer skilde sig från nuvarande standard.

Den modernare amerikanska studien GOG-258 utvärderade tillägg av strålbehandling till KarPak [125]. Flera europeiska studier har i stället studerat tillägg av cytostatikabehandling till strålbehandling och har därmed använt strålbehandling som kontrollarm [123]. Detta innebär att studierna besvarar olika kliniska frågeställningar, vilket försvårar direkta jämförelser av resultaten.

I GOG-258 sågs ingen skillnad i sjukdomsfri överlevnad eller total överlevnad mellan endast cytostatikabehandling och kombinerad cytostatika- och strålbehandling, även vid lång uppföljning. Däremot sågs skillnader i återfallsmönster, där tillägg av strålbehandling minskade risken för lokala bäckenåterfall, medan endast cytostatikabehandling var associerat med färre fjärrmetastaser [126].

En poolad publikation av de europeiska studierna visade förbättrad progressionsfri överlevnad och en trend mot förbättrad total överlevnad för kombinerad cytostatika- och strålbehandling jämfört med enbart strålbehandling, särskilt hos patienter med stadium III-sjukdom och vid serös histologi [123]. Liknande resultat rapporterades i PORTEC-3, där tillägg av cytostatikabehandling till strålbehandling jämfört med enbart strålbehandling gav förbättrad sjukdomsfri och total överlevnad vid 10 års uppföljning [143]. Molekylär subgruppsanalys i PORTEC-3 visade att fördelarna med adjuvant cytostatikabehandling var mest uttalade hos patienter med p53-abnormal molekylär subtyp [143].

Trots att evidensen för överlevnadsvinst vid postoperativ strålbehandling i stadium III är bristfällig, minskar risken för lokala återfall [125]. Vid redan konstaterad lokal spridning förväntas en större andel lokala återfall jämfört med stadium I–II. Därför rekommenderas postoperativ extern strålbehandling vid stadium IIIB1 och IIIC, förutom för dem med molekylär subtyp p53-abnormal som rekommenderas KarPak x 6 (se avsnitt 12.3.3.4 Primärbehandling vid molekylär subtyp p53-abnormal). Vid extern strålbehandling mot pelvina lymfkörtelstationer och tumörbädd rekommenderas behandling med 1,8–2 Gy per fraktion till en slutdos av 45–46 Gy.

I en studie av Aloisi et al. (2018) [155] 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 fick pelvin strålbehandling + cytostatika) [155]. Av de 8 patienter som fick paraaortal strålbehandling, drabbades 3 av återfall där spridningen var till fjärrlokaler, inte paraaortalt. Därför vet man ännu inte om paraaortal strålbehandling minskar risken för paraaortala återfall.

Med stöd av Abu Rustums studier [155, 156] rekommenderas i dag att man avstår från paraaortal strålbehandling vid fynd av positiv portvaktskörtel i bäckenet. Man anser att man kan lämna det paraaortala området obehandlat eftersom risken för återfall ännu inte har visat sig vara större för patienter som inte har fått paraaortal strålbehandling [155, 156].

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 (till exempel bortopererad paraaortal makrometastas) [155].

12.3.4.4 Planering av adjuvant postoperativ extern strålbehandling

Enligt gemensamma riktlinjer från RTOG, NCIC och ESTRO [157, 158] vid adjuvant postoperativ strålbehandling av livmoderkroppscancer med IMRT/VMAT-teknik bör CTV inkludera:

- lymfkörtelstationerna vid iliaca communis, interna och externa, samt misstänkta lymfkörtlar, lymfocele och eventuella metallmarkeringar.

Strålfältets övre gräns ska gå strax nedanför disken L4/L5.

CTV ska modifieras så att doser till skelettstrukturer, muskler, blåsa och tarm minimeras.

Presakrala körtlar ska inkluderas vid engagemang av cervix stroma och bör övervägas vid körtelmetastasering.

Tabell 3. Targetområde och targetdefinition (CTV)

Targetområde	Targetdefinition – CTV
Övre gräns – iliaca communis körtlar	Från 7 mm nedanför L4/L5 ned till bifurkationen av a. iliaca communis, sedan till a. iliaca externa och interna med 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 kärlen till nivå med kraniala delen av caput femoris (då a. iliaca externa blir a. femoralis). 7 mm marginal.

REMISSVERSION

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 distalt, alternativt 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 alternativt 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.

12.3.4.5 Adjuvant postoperativ vaginal strålbehandling

Postoperativ vaginal brakyterapi 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 [159]. Vaginal brakyterapi kan övervägas vid vissa tillfällen, till exempel vid icke-fria resektionsränder. Behandlingen rekommenderas att starta senast 6–8 veckor postoperativt. Dosen ska ges till övre 2/3 delar av vagina med 0,5 cm dosspecifikationsdjup från vaginalytan. När den vaginala brakyterapin ges som singelbehandling är den rekommenderade dosen 3 Gy x 6. Vid kombinationsbehandling med extern strålbehandling är den rekommenderade dosen 2,5 Gy x 4 eller 5 Gy x 2.

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

REMISS-PSV

12.4 Fertilitetsbevarande handläggning

Livmoderkroppscancer är ovanlig hos premenopausala kvinnor, och enligt en svensk nationell studie är endast 0,9 % under 40 års ålder [160]. Livmoderbevarande behandling i fertilitetssyfte kan i utvalda fall vara möjlig för kvinnor med EIN eller högt differentierad (grad 1) endometrioid livmoderkroppscancer utan myometrieinvasion [81, 161]. Målet med livmoderbevarande behandling är att fördröja definitiv behandling med hysterektomi tills efter uppnådd graviditet. Detta är ett avsteg från behandlingsriktlinjerna i detta vårdprogram, vilket patienten ska informeras om. Förutsättningarna är en välmotiverad patient som bedöms ha goda förutsättningar för att uppnå en graviditet inom rimlig tid. Cirka 75 % svarar på behandlingen men återfallsrisken är stor (30–40 %) [162, 163]. Mediantiden till återfall har angetts till 15 månader (4–61 månader) [163] och sannolikheten för återfall ökar kontinuerligt så länge livmodern finns kvar [164].

Chansen att få barn efter fertilitetsbevarande behandling rapporteras till 21 % [165]. Assisterad reproduktion ökar chansen för graviditet (39 % kontra 15 %) [162] utan att öka risken för återfall [166]. Kontakt med reproduktions-medicinskt centrum bör tas i ett inledande behandlingsskede för att bedöma sannolika reproduktionsfrämjande åtgärder och optimera patientens förutsättningar. Övervikt är associerat med ett sämre behandlingssvar, en ökad återfallsrisk och ett sämre reproduktivt utfall, varför överviktiga patienter bör ges råd och hjälp till nödvändig viktnedgång [163, 167, 168].

Kvinnor som är aktuella för fertilitetsbevarande behandling bör handläggas på eller i samråd med en universitetsklinik. Den histopatologiska diagnosen ska bekräftas med hysteroskopi och granskas av referenspatolog, med angivande av grad enligt en tregradig skala. MRT inklusive dynamisk kontrastförstärkning eller transvaginalt ultraljud genom ultraljudsspecialist ska utföras för att utesluta myometrieinvasion. Det ska inte finnas tecken till extrauterin sjukdom, det vill säga inga förstorade lymfkörtlar eller ovariella förändringar. Portvaktskörteldiagnostik kan övervägas inför behandlingsbeslut.

Rekommenderad fertilitetsbevarande behandling vid EIN eller livmoderkroppscancer är hysteroskopisk resektion följt av progesteronbehandling. Progesteronbehandling vid EIN rekommederas i form av hormonspiral (Levonorgestrel-IUD 52 mg) [169-172], medan progesteronbehandling vid livmoderkroppscancer rekommenderas i form av hormonspiral (Levonorgestrel-IUD 52 mg) i kombination med oralt progesteron (Medroxyprogesteronacetat 400-600 mg/dag eller Megastrolacetat

REMISSVERSION

160-320 mg/dag [161, 165, 171-173], där det lägre dosintervallet kan övervägas vid kombinationsbehandling. För patienter som inte tolererar oral progesteronbehandling kan kombinationsbehandling med hormonspiral (Levonorgestrel-IUD 52 mg) och GnRH-analog utgöra ett alternativ [173]. Behandlingseffekten utvärderas med hysteroskopi och riktade biopsier efter 6 månader. Om man finner ett tunt, välavgränsat endometrium vid vaginalt ultraljud kan enkel endometriebiopsi vara tillräckligt.

Målet med behandlingen är att uppnå komplett respons, definierat som frånvaro av sjukdom vid uppföljande biopsi. Vid partiell respons ses en nedgradering från EIN till hyperplasi utan atypi eller från livmoderkroppscancer till EIN [174].Vid partiell respons efter 6 månader kan behandlingen förlängas i upp till 12 månader [161, 174, 175]. Därefter når sannolikheten för att uppnå komplett respons en platå och längre behandling rekommenderas inte [164, 174]. Efter uppnådd komplett respons rekommenderas uppföljning med transvaginalt ultraljud och endometriebiopsi var 6:e månad.

Försök att uppnå graviditet bör påbörjas så snart som möjligt efter avslutad gestagenbehandling. Underhållsbehandling med gestagen minskar risken för återfall och bör ges i de undantagsfall patienten önskar vänta med graviditet [163]. Om graviditet inte uppnås på ett år (vanligen med reproduktions-främjande åtgärder), bör nytt samråd ske mellan patient, ansvarig tumörkirurg och reproduktionsmedicinsk specialist.

Definitiv kirurgi rekommenderas vid utebliven partiell respons efter 6 månaders behandling, vid utebliven komplett respons efter 12 månaders behandling, vid sjukdomsprogress, efter uppnådd graviditet eller när fertilitetsönskemålen inte längre kvarstår eller är rimliga.

Det saknas evidens angående säkerhet av fertilitetsbevarande behandling vid Lynchs syndrom, varför beslut om detta bör diskuteras på individuell nivå [161].

Vid medelhögt differentierad (grad 2) endometrioid livmoderkroppscancer ses behandlingsrespons och återfallsfrekvens i nivå med högt differentierad livmoderkroppscancer, dock finns endast mycket sparsamma data [176], varför beslut om fertilitetsbevarande behandling bör diskuteras på individuell nivå [161]. För kvinnor med stark önskan om bevarad fertilitet och goda förutsättningar för uppnådd graviditet kan möjligen en andra behandlingsomgång övervägas vid återfall, efter individuell diskussion [161].

REMISSVERSION

På grund av sämre prognos avråds från fertilitetsbevarande handläggning vid p53-abnormal tumör [161].

REMISSVERSION

KAPITEL 13

Återfall

Rekommendationer

- Första återfall bör 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 kurativ.
- Hormonreceptorbestämning bör om möjligt göras på prov från återfallsvävnad, i annat fall på primärtumören.
- Om molekylär klassificering eller MMR-analys inte är genomförd vid diagnos, bör analys av MMR eller MSI genomföras (på prov från primärtumören eller från återfallsvävnad).
- Cytostatikabehandling, immunterapi och hormonbehandling betraktas i första hand som palliativ behandling. (+++)
- Som första linjens cytostatikabehandling rekommenderas karboplatin och paklitaxel med PD-(L)1-hämmare (oavsett MMR-status) följt av underhållsbehandling med immunterapi. Av kostnadsskäl rekommenderas för närvarande PD-1-hämmaren dostarlimab i kombination med karboplatin och paklitaxel följd av dostarlimab till progress eller intolerabel toxicitet, dock i maximalt 2 år. (++++)
- Vid tumör med dMMR/MSI-H där platinumbaserad behandling givits (adjuvant eller vid spridd sjukdom, oavsett behandlingslinje), rekommenderas behandling med dostarlimab (++). Om minst 12 månader förflutit sedan platinumbaserad behandling givits kan dostarlimab i kombination med cytostatika enligt punkten ovan övervägas (annars ges dostarlimab som singelbehandling). (+++)
- Vid tumör med pMMR, där platinumbaserad cytostatikabehandling tidigare givits, rekommenderas för patienter i gott allmäntillstånd och med begränsad samsjuklighet kombinationsbehandling med lenvatinib per oralt och pembrolizumab. (+++)
- Om patienten tidigare fått karboplatin och paklitaxel i postoperativ situation och det gått minst 12 månader sedan dess kan man överväga att på nytt ge platinumbehandling. (+)

REMISSVERSION

- Evidensen för andra och tredje linjens cytostatika är svag, men ofta provas pegylerat liposomalt doxorubicin alternativt veckovis paklitaxel. (+)
- Hormonell behandling är ett alternativ vid långsamväxande, låggradiga endometroida ER-positiva tumörer. (+++) Medroxiprogesteronacetat och aromatashämmare är förstahandsalternativ (++)
- Palliativ strålbehandling är i många fall effektivt. (++)

Den vanligaste återfallslokalen är i vaginaltoppen. Alla återfall bör om möjligt verifieras cytologiskt eller histopatologiskt. Om analys av MMR-proteiner inte tidigare är gjord, bör det göras på preparat i återfallssituationen, inför ställningstagande till eventuell behandling med immunterapi. Vid dMMR bör patienten i vissa fall remitteras till onkogenetisk mottagning, se kapitel 7 Ärftlighet. Vid återfall av låggradig endometrioid tumör bör ER-uttrycket analyseras för ställningstagande till hormonbehandling.

Vid återfall av livmoderkroppscancer bör man i första hand överväga om kirurgi eller strålbehandling är möjlig i kurativt syfte. Samtliga patienter med ett första återfall bör diskuteras vid MDK.

13.1 Bilddiagnostik

Vid misstanke om lokalt återfall i vaginaltoppen görs transvaginalt ultraljud 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 återfall i livmoderkroppscancer [77, 177, 178]. Ett par singelcenterstudier har visat att PET-DT har en högre diagnostisk tillförlitlighet än enbart PET eller DT i denna situation [77, 177, 178]. Det stöds också av Bollinenis metaanalys [78, 86], som rapporterar en utmärkt tillförlitlighet (AUC 0,97) för att upptäcka återfall.

Med ultraljudsvägledning kan man utföra riktad mellannålsbiopsi för 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.

REMISSVERSION

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

För ett litet antal patienter med isolerade centrala bäckenåterfall i strålbehandlat område kan man överväga kurativt syftande exenteration. Denna operation är förknippad med risk för komplikationer och förhållandevis dålig överlevnad. I vissa fall kan det vara ett alternativ vid uttalade besvär i form av fistelbildning och/eller smärtor. Dessa patienter ska alltid diskuteras på MDK [179-182].

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

13.3 Läkemedelsbehandling

13.3.1 Cytostatikabehandling

Trots avsaknad av stöd i randomiserade fas III-studier är kombinationen karboplatin AUC 5 + paklitaxel 175 mg/m^2 (KarPak) den mest använda första linjens cytostatikabehandling för livmoderkroppscancer, och även vid återfall i livmoderkroppscancer, och den anses vara tämligen väl tolererad [183, 184]. God evidens för val av andra linjens behandling saknas.

Majoriteten av genomförda studier är små och äldre [185, 186]. Man vet sedan tidigare att antracykliner har effekt vid livmoderkroppscancer och de prövas därför ofta efter platinumbaserad behandling. På grund av lindrigare biverkningsprofil väljs ofta liposomalt doxorubicin i dosen 40 mg/m^2 var 4:e vecka [187]. Även taxaner förefaller ha effekt vid återfall i livmoderkropps-cancer, även om det vetenskapliga stödet är svagt. I studieform har paklitaxel i dosen 175–200 mg/m^2 var 3:e vecka utvärderats [188]. Kliniskt finns det en del erfarenhet av att administrera paklitaxel 80 mg/m^2 veckovis, med en lindrigare toxicitetsprofil än vid 3-veckorsintervall. Detta finns även med som ett alternativ i de uppdaterade europeiska riktlinjerna [81].

Två retrospektiva studier har utvärderat effekten av platinuminnehållande cytostatika vid återfall hos patienter som tidigare fått platinum i adjuvant behandling [189, 190], och de har visat måttlig effekt av återfallsbehandling med KarPak hos patienter med bättre effekt ju längre tid som förflutit sedan den adjuvanta behandlingen. Sammantaget är evidensen låg, men vid intervall om minst 12 månader sedan postoperativ behandling med KarPak kan denna

REMISSVERSION

behandling övervägas på nytt, i enlighet med europeiska riktlinjer [95]. När det gäller ytterligare linjers behandling kan man konstatera att det, utöver de mest effektiva cytostatika (cisplatin, karboplatin, antracykliner och taxaner), inte finns några vetenskapliga evidens för att andra typer av cytostatika har någon behandlingseffekt.

13.3.2 Målriktad behandling

13.3.2.1 Immunterapi

13.3.2.1.1 PD-(L)1-hämmare som tillägg till karboplatin/paklitaxel

Den randomiserade, placebokontrollerade fas III-studien ENGOT-en6/RUBY del 1 [191] utvärderade tillägget av PD-1-hämmaren dostarlimab till KarPak vid primärt avancerad (stadium IIIA–IV) eller återfall i livmoderkroppscancer. De primära effektmåtten var progressionsfri överlevnad bland patienter som hade dMMR/MSI-H tumör samt total överlevnad i den hela populationen (oavsett MMR-status). Man fann en klart förbättrad progressionsfri överlevnad med tillägg av dostarlimab jämfört med placebo: för patienter med dMMR/MSI-H-tumör var progressionsfri överlevnad 61,4 % i dostarlimabgruppen jämfört med 15,7 % i placebogruppen vid uppföljning efter 24 månader (HR 0,28). För patienter med pMMR var den progressionsfria överlevnaden i dostarlimabgruppen 28,4 % jämfört med 18,8 % i placebogruppen (HR 0,76). Vid interimsanalys i RUBY med 51 % mogna data för total överlevnad uppnåddes det primära effektmåttet med en signifikant minskning av risken för dödsfall (HR 0,69) i hela populationen för patienter som behandlades med DostarKarPak jämfört med KarPak plus placebo. Risken för dödsfall var lägre i dMMR/MSI-H-populationen (HR 0,32) och en trend till bättre total överlevnad för dostarlimab sågs i pMMR-gruppen (HR 0,79). Baserat på denna studie har EMA och NT-rådet godkänt behandling med dostarlimab i kombination med KarPak följt av underhållsbehandling med dostarlimab oavsett MMR-status.

Tillägg av PD-(L)1-hämmare till KarPak har även studerats i ytterligare tre randomiserade fas III-studier (NRG GY-018/KEYNOTE-868 [192], AtTEND/ENGOT-en7 [193] och GOG-3041/DUO-E) [194]. Designen skiljer sig något åt men samtliga visar tydlig vinst med tillägg av PD-(L)1-hämmare till KarPak vid primärt avancerad eller återfall i livmoderkroppscancer, med samstämmigt störst vinst för patienter med tumörer som är dMMR/MSI-H (HR 0, 30 i NRG GY-018, HR 0,36 i AtTEND och HR 0, 42 i DUO-E). Baserat på att NRG GGY-018, RUBY och DUO-E visade signifikant bättre progressionsfri överlevnad med

REMISSVERSION

PD-L1-hämmare som tillägg till KarPak jämfört med tillägg av placebo även i pMMR-gruppen, så finns ett EMA-godkännande för dostarlimab, pembrolizumab och durvalumab oavsett MMR-status. För durvalumab finns endast indikation för pMMR-tumörer tillsammans med olaparib, vilket inte är godkänt av NT-rådet i dagsläget. Baserat på ovan rekommenderas patienter med återfall PD-(L)1-hämmare i kombination med KarPak följt av PD-(L)1-hämmare till progress eller intolerabel toxicitet, dock i maximalt 2 år. Vårdprogramsgruppen rekommenderar i första hand detta behandlingsalternativ till patienter som inte tidigare erhållit platinumbaserad cytostatika, men kombinationen kan även övervägas om minst 12 månader förflutit sedan KarPak givits adjuvant. Om en patient som haft effekt av PD-(L)1-hämmare får återfall/progress när behandlingen avslutas efter 2 år kan återstart av behandling övervägas, även om evidens för detta saknas.

NT-rådets generella rekommendation är att alltid rekommendera det läkemedel som har lägst kostnad. För närvarande rekommenderas därför dostarlimab i kombination med KarPak (DostarKarPak). Dostarlimab ges i dosen 500 mg var 3:e vecka i 4 cykler följt av 1 000 mg var 6:e vecka till progress eller intolerabel toxicitet, dock i maximalt 2 år. De immunrelaterade biverkningarna är välkända, för mer information, se avsnitt 15.7.1 Immunterapi och Bedömning och hantering av biverkningar vid behandling med checkpointhämmare - RCC Kunskapsbanken (cancercentrum.se).

13.3.2.1.2 PD-(L)1-hämmare som singelbehandling

Fas 1-studien GARNET, omfattande 129 patienter med dMMR/MSI-H som erhöll PD-1-hämmaren dostarlimab i singelbehandling, har visade lovande resultat med objektiv responsfrekvens (ORR) på 43,5 %. Vid uppföljning efter i median 16,3 månader hade 89,4 % av patienterna som svarat på behandlingen en kvarvarande respons [195]. Baserat på denna studie godkände EMA dostarlimab som behandling vid dMMR/MSI-H livmoderkroppscancer som progredierat under eller efter behandling med platinuminnehållande cytostatika. Även PD-1-hämmaren pembrolizumab har visat god effekt i avancerade solida tumörer med dMMR/MSI-H bortom annan tillgänglig behandling [196, 197]. I KEYNOTE-158 [198] behandlades studiepersonerna med pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka upp till 35 cykler. ORR var 48 %, median progressionsfri överlevnad 13,1 månader (95 % CI 4,3–34,4 månader). Bland patienterna som svarat på behandling hade över hälften kvarvarande respons vid uppföljning efter i median 42,6 månader. Både dostarlimab och pembrolizumab är godkända för användning till patienter med återfall i eller primärt avancerad livmoderkroppscancer med dMMR/MSI-H som

REMISSVERSION

progredierat under eller efter tidigare platinumbaserad cytostatikabehandling (givet adjuvant eller vid spridd sjukdom). Av ekonomiska skäl rekommenderar NT-rådet dostarlimab 500 mg var 3:e vecka i 4 cykler följt av 1 000 mg var 6:e vecka i alla efterföljande cykler till progress eller intolerabel toxicitet, dock i maximalt 2 år. Om en patient som haft effekt av dostarlimab får återfall eller progress när behandlingen avslutas efter 2 år kan man överväga att återstarta behandlingen.

13.3.2.1.3 PD-1-hämmare pembrolizumab och multikinashämmaren lenvatinib

I fas III-studien Study 309-KEYNOTE-775 randomiserades 827 patienter med avancerad eller återfall i livmoderkroppscancer, efter 1–2 linjers platinumbaserad behandling, till behandling med PD-1-hämmaren pembrolizumab i kombination med multikinashämmaren lenvatinib eller prövarens val av cytostatika (doxorubicin alternativ veckovis paklitaxel). Medianöverlevnad för hela gruppen som erhöll pembrolizumab och lenvatinib var 18,3 månader, jämfört med 11,4 månader i cytostatikagruppen (HR 0,62). Patienter med dMMR hade störst nytta (HR 0,37), men man ser en vinst i överlevnad även för patienter med pMMR i pembrolizumab-lenvatinib-armen (HR 0,68), med en medianöverlevnad på 17,4 månader att jämföra med 12 månader i cytostatikagruppen [199]. Nästan 90 % av patienterna som fick studiebehandlingen rapporterade ≥ grad 3-biverkningar jämfört med drygt 72 % i cytostatikagruppen. Den vanligaste biverkan vid studiebehandling var hypertoni (64 % oavsett grad). En tredjedel av patienterna i pembrolizumab-lenvatinib-armen avbröt ena eller båda studiepreparaten till följd av biverkningar, och över 60 % fick göra ett uppehåll i behandlingen av endera preparatet eller reducera dosen av lenvatinib.

Kombinationsbehandling med pembrolizumab och lenvatinib rekommenderas vid pMMR och avancerad sjukdom som progredierat efter tidigare platinumbehandling. Med tanke på biverkningsprofilen behöver patienter ha gott allmäntillstånd, väljas med omsorg avseende samsjuklighet och följas upp noggrant. Biverkningar uppstår oftast inom tre månader, ibland redan första behandlingsveckan, och hanteras med understödjande behandling, dosreduktion av lenvatinib, behandlingsuppehåll av ena eller båda preparaten, eller avslutande av behandlingen [200]. Initialt krävs tät sjuksköterskekontakt och monitorering av blodtryck, vikt, EKG, proteinuri och blodprover. Lämpligen ges pembrolizumab 200 mg var 3:e vecka tillsammans med lenvatinib de första kurerna för att ha möjlighet att förebygga och hantera biverkningar, och när behandlingen tolereras väl kan pembrolizumab 400 mg ges var 6:e vecka.

REMISSVERSION

13.3.2.2 Hormonbehandling

Hormonell behandling kan vara ett alternativ för kvinnor med avancerad sjukdom, vid såväl primärinsjuknande som återfall, när 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 återfall i livmoderkroppscancer, sågs ingen skillnad i total överlevnad eller progressionsfri överlevnad med högdos gestagen eller i kombination med annan behandling. Författarna påpekar dock att antalet patienter i de inkluderade studierna är för litet för att signifikanta skillnader ska kunna påvisas. Gestagenbehandling i form av medroxiprogesteronacetat 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 [201].

Även om det vetenskapliga stödet är begränsat finns det god klinisk erfarenhet av att använda hormonbehandling vid avancerad sjukdom. Behandlingen kan övervägas främst vid låggradig endometrioid, långsamväxande cancer och särskilt vid ER-positiv sjukdom. Cirka 10 % av de ER-negativa tumörerna kan ändå ha effekt av hormonbehandling [202]. ER-uttryck över 10 % klassificeras som ER-positiv enligt nya ESGO-ESTRO-ESP:s riktlinjer. Då hormonreceptorstatus skiljer sig åt mellan metastas och primärtumör i cirka 20 % av fallen rekommenderas analys av hormonreceptoruttryck vid återfall om möjligt.

En lämplig dos är medroxiprogesteronacetat 200 mg/dag peroralt. Högre doser förbättrar inte överlevnaden, men ger mer biverkningar såsom tromboser [201, 203].

Aromatashämmare har utvärderats i små fas II-studier omfattande patienter med primärt avancerad eller återfall i livmoderkroppscancer. [204, 205] I singelarmstudien PARAGON från 2019 studerades aromatashämmaren anastrozol vid återfall av hormonreceptorpositiv livmoderkroppscancer på 82 patienter. Där sågs en behandlingsrespons på 7 %, och ytterligare 37 % hade stabil sjukdom vid uppföljning efter 3 månader [206]. Behandling med aromatashämmare medför ökad risk för benskörhet, varför bentäthetsmätning (DEXA) bör genomföras om behandlingen pågår i flera år.

Sammanfattningsvis är aromatashämmare väl tolerabla och klinisk erfarenhet av behandlingsresponser finns även om evidensnivån för behandling är låg [204, 205].

REMISSVERSION

Fulvestrant är en kompetetiv ER-antagonist med en affinitet som är jämförbar med östradiol, och som har prövats i mindre fas-II studier vid endometriecancer. Data är ännu begränsade och fulvestrant rekommenderas efter medroxiprogesteronacetat och aromatashämmare [207, 208]. Selektiva ER-modulatorer såsom tamoxifen som singelbehandling har låg evidens men kan prövas. Tamoxifen ges peroralt 20–40 mg dagligen. Det finns visst stöd från små prospektiva studier för att sekventiell behandling med gestagener och tamoxifen fungerar lika bra som singelbehandling med gestagener [209-211].

I utvalda fall kan levonorgestrel-spiraler 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.

Låggradiga biverkningar såsom illamående, viktökning och ödem är vanliga under hormonell behandling [212]. Risken för ventromboser bör övervägas och behovet av antikoagulantia värderas individuellt. Aromatashämmare är den hormonella behandling som är associerad med lägst risk för tromboser.

Hos patienter med begränsad tumörbörda, med låggradiga endometrioida, hormonreceptorpositiva tumörer där en lägre risk för toxicitet är eftersträvansvärt, rekommenderas således hormonell behandling. För patienter som svarar på peroral hormonbehandling och tolererar den väl, kan behandlingen fortgå under flera år [213].

13.3.2.3 Angiogeneshämmare

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

Angiogeneshämmaren bevacizumab är inte godkänt på indikationen livmoderkroppscancer i Sverige, eller av EMA, efter att ha utvärderats som singelbehandling [214], i kombination med KarPak vid primärt avancerad eller återfall i livmoderkroppscancer [215-217], och i kombination med temsirolimus [218].

Multikinashämmaren lenvatinib, som bland annat hämmar VEGF-receptorn, har endast visat måttlig effekt som singelbehandling vid återfall i livmoderkroppscancer [219]. Däremot visar kliniska studier en synergistisk effekt när lenvatinib kombineras med PD-1-hämmaren pembrolizumab.
Se avsnitt 12.3.3.6 Immunterapi.

REMISSVERSION

13.3.2.4 Övriga läkemedel

Kombinationen av aromatashämmaren letrozol och proteinkinashämmaren palbociklib har utvärderats i en placebokontrollerad fas II-studie omfattande 78 patienter med primärt avancerad (stadium IV) eller återfall i livmoderkroppscancer [220]. Samtliga patienter hade ER-positiv endometrioid livmoderkroppscancer och randomiserades till letrozol + placebo eller letrozol + palbociklib med behandling till progress. Primär end-point var progressionsfri överlevnad, som ökade från 3 månader i letrozolarmen till 8,3 månader i kombinationsarmen (HR 0,56). Den hematologiska toxiciteten i kombinationsarmen var dock hög (anemi och neutropeni) och 25 % av patienterna som fick letrozol + palbociklib fick avbryta behandlingen. Resultaten anses lovande och en fas III-studie planeras.

Med anledning av de goda resultaten av PARP-hämmare vid äggstocks- och äggledarcancer studeras nu även PARP-hämmare vid livmoderkroppscancer. Fas 3-studien DUO-E [194] utvärderade tillägg av PARP-hämmaren olaparib till KarPak, med eller utan PD-L1-hämmaren durvalumab, vid primärt avancerad eller återfall i livmoderkroppscancer. Patienter i behandlingsarmarna KarPak + durvalumab och KarPak + durvalumab + olaparib hade en tydlig överlevnadsvinst jämfört med patienter som fick enbart KarPak i dMMR/MSI-H-gruppen. Vid 18 månaders uppföljning var progressionsfri överlevnad i median 62,7 % i KarPak + duralumab + olaparib-gruppen och 67,9 % i KarPak + durvalumab-gruppen jämfört med 31,7 % i KarPak-gruppen (HR 0,41 respektive 0,42). Således pekar resultaten på att patienter med dMMR/MSI-H inte har ytterligare nytta av olaparib-tillägg. Däremot hade patienter med pMMR/MSS nytta av att lägga olaparib till KarPak + durvalumab (progressionsfri överlevnad, HR 0,57 KarPak + durvalumab + olaparib och HR 0,76 KarPak + durvalumab jämfört med KarPak). Baserat på DUO-E har EMA godkänt durvalumab i kombination med KarPak följt av durvalumab och olaparib för patienter med pMMR/MSS, men indikationen är i dag inte subventionerad enligt NT-rådet. Resultat från den liknande RUBY del 2-studien inväntas, där dostarlimab kombineras med niraparib för att utvärdera tillägget av PARP-hämmare.

Trastuzumab har utvärderats i en liten fas II-studie med primärt avancerad (stadium III–IV) eller återfall i HER2-amplifierad serös livmoderkroppscancer. Patienterna randomiserades till antingen cytostatikabehandling med 6 cykler KarPak eller KarPak + trastuzumab följt av underhållsbehandling med trastuzumab. Primär end-point var progressionsfri överlevnad. Både progressionsfri överlevnad och total överlevnad var signifikant förlängd i trastuzumabgruppen, både totalt sett och stratifierat för primär

REMISSVERSION

livmoderkroppscancer respektive återfall i sjukdomen. Den största skillnaden sågs i gruppen med primär livmoderkroppscancer, där median progressionsfri överlevnad ökade från 9,3 till 17,7 månader vid tillägg av trastuzumab (HR 0,12). Median total överlevnad var 24,4 månader i cytostatikaarmen, men den har ännu inte uppnåtts i trastuzumabgruppen (HR 0,49) [221]. Trastuzumab är inte godkänt på denna indikation av EMA. Flera kliniska prövningar med HER2-riktad behandling i form av så kallade antikroppsdrogkonjugat (ADC) pågår vid livmoderkroppscancer.

13.4 Strålbehandling

13.4.1 Vagina och bäcken

Standardbehandling av vaginala återfall av livmoderkroppscancer är primär extern strålbehandling plus brakyterapi [222]. Strålbehandlingstekniken får anpassas efter patientens ålder och allmäntillstånd samt återfallets lokalisation, storlek, djupväxt och närhet till riskorganen. Valet av brakyterapiteknik (intrakavitär kontra interstitiell) baseras på djupet av invasionen i vaginalväggen, sjukdomsutbredningen och tillgängligheten. Hos utvalda patienter med mer ytliga (< 5 mm) återfall kan enbart intrakavitär vaginal brakyterapi väljas. För lesioner som invaderar ett djup på 5 mm eller mer ger intrakavitär vaginal brakyterapi mindre fullständig tumördos på djupet jämfört med interstitiell teknik. Kombinationsbehandling med extern strålbehandling och vaginal brakyterapi 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 % [159].

Vid solitära återfall centralt i bäckenet, kan patienten behandlas med enbart extern strålbehandling på samma sätt som med adjuvant 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 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.

REMISSVERSION

13.4.2 Övriga lokalisationer

13.4.2.1 Paraaortala lymfkörtlar

Om man enbart ser tecken på paraaortal lokalisation kan extern strålbehandling vara ett alternativ som kan leda till bot med kurativt syftande doser. Även om bot inte alltid uppnås kan man få en god och ibland långvarig palliativ effekt av denna behandling. Dos och fraktionering får avgöras utifrån storlek och lokalisation. Paraaortala lymfkörtelmetastaser är dock i flertalet fall en del av en mer 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.

13.4.2.2 Andra lymfkörtelmetastaser

Lymfkörtelmetastasering till regionen vid truncus celiacus, mediastinum och fossa supraclavicularis kan också behandlas med extern strålbehandling 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 ges 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.

REMISSVERSION

KAPITEL 14

Palliativ vård och palliativa insatser

Vid återfall av sjukdomen är den många gånger inte botbar. Den kan ofta bromsas med onkologisk behandling och behöver inte vara symtomgivande. Dock behöver man tidigt ha ett palliativt förhållningssätt som syftar till att ge god symtomlindring genom tidig upptäckt, analys och behandling av smärta och andra fysiska, psykiska, sociala och existentiella besvär och symtom för att förbättra livskvaliteten för patienten och de närstående. Vid behov sätts patienten i kontakt med eller ansluts till specialiserad palliativ vård.

Symtomen vid spridd livmoderkroppscancer är även vanliga vid äggstockscancer och livmoderhalscancer.

Palliativ vård Äggstockscancer,
se nationellt vårdprogram för Äggstockscancer Epitelial.
Tarmrubbningar – subileus/ileus,
se nationellt vårdprogram för Äggstockscancer Epitelial, palliativ behandling av subileus/ileus.
Malign ascites,
se nationellt vårdprogram för Äggstockscancer Epitelial, behandling av malign ascites.
Sen palliativ vård vid spridd livmoderkroppscancer skiljer sig inte nämnvärt från palliativ vård vid andra tumörsjukdomar i buken, varför vi hänvisar till det nyss uppdaterade nationella vårdprogrammet för palliativ vård, kapitel 13 Omvårdnad relaterad till palliativa vårdbehov.

REMISSVERSION

KAPITEL 15

Omvårdnad

15.1 Kontaktsjuksköterska

Rekommendation

Patienten bör få en namngiven kontaktsjuksköterska redan vid diagnosbeskedet.

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). Inom cancervården är det beslutat att kontaktsjuksköterska är den fasta kontaktpersonen. Patienten kan komma att ha olika kontaktsjuksköterskor från olika kliniker under sjukdomsförloppet och behandlingen.

Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (hälso- och sjukvårdslagen 2017:30).

Staten och Sveriges Kommuner och Regioner har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på RCC:s webbplats.

Kontaktsjuksköterskan har den samordnande funktionen i teamet runt patienten och ansvarar för aktiva överlämningar. Teamet runt patienten är viktigt för ett personcentrerat omhändertagande. Kontaktsjuksköterskan är med vid diagnosbesked, informerar om fortsatt behandling och ser till att förmedla stöd och insatser till patienten och de närstående efter deras behov. Hen samordnar vårdplanering för patienter som behöver fortsatt omvårdnad efter utskrivningen och bevakar ledtider.

Vid diagnosbeskedet och under uppföljande samtal har kontaktsjuksköterskan följande uppgifter:

- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får både skriftlig och muntlig information.

REMISSVERSION

- Bedöm behov av prehabilitering och rehabilitering, t.ex. genom en hälsoskattning, och rekommendera insatser.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Om patienten har kommit ensam, ta reda på om det finns någon som går att kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud kontakt med kurator om det behövs.
- Informera om vikten av prehabilitering inför behandling och erbjud råd och stöd kring detta (se avsnitt 16.3.2 Prehabilitering och avsnitt 16.3 Cancerrehabilitering).
- Informera om aktuella patientföreningar, mer information finns i Min vårdplan.
- Bekräfta patientens känslor under samtalet.
- Vid en krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta kurator om det behövs.
- Fråga om patienten har några erfarenheter av hot och våld. Kunskapsguiden
- 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 sin diagnos och den planerade behandlingen. Komplettera därefter med ytterligare information.

15.2 Min vårdplan

Min vårdplan är ett av RCC:s kunskapsstöd. Planen ägs av patienten, och den upprättas och utformas gemensamt av patient och vårdprofession. Min vårdplan är patientens verktyg för att känna delaktighet och trygghet och förstå vårdprocessen. Om det finns en nationell Min vårdplan bör den användas och erbjudas patienten, och den finns i så fall tillgänglig digitalt på 1177:s e-tjänster och för pappersutskrift från cancercentrum.se. Att patienten har Min vårdplan bör journalföras, och sjukvården bör använda de KVÅ-koder som finns för att upprätta och revidera vårdplanen. Läs mer på Min vårdplan på cancercentrum.se.

Vårdplanen ska innehålla individanpassad information om sjukdomen och vården och behandlingen, kontaktuppgifter till vårdande klinik och

REMISSVERSION

kontaktsjuksköterska samt råd om egenvård. Om det behövs ska den även innehålla en rehabiliteringsplan med sammanfattning, huvudmål, planerade insatser och åtgärder, uppföljning och avslut. Läs mer om rehabiliteringsplan i avsnitt 5.7 i Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering.

Individanpassning av innehållet förutsätter ett strukturerat arbetssätt med återkommande behovsbedömningar, bedömningssamtal och uppdateringar av innehållet i Min vårdplan vid nyckeltillfällen i vårdprocessen. Vårdplanen gör det lättare att hålla samman information och tydligt ange vem som gör vad.

15.3 Aktiva överlämningar

Rekommendation

- Alla överlämningar ska vara ”aktiva”.
- Det är extra viktigt att överlämningar mellan olika regioner är 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, se även RCC:s webbplats.

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare, kliniker, regioner eller ut till primärvården. Det är av vikt att patienten görs delaktig i vilken information som överförs. Vilken information som överförs bestäms utifrån vad som är viktigt just för denna patient. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

15.4 Omvårdnadsåtgärder

Avsnittet ger en översikt av centrala omvårdnadsaspekter vid livmoderkroppscancer. Inledningsvis behandlas symtom och behov kopplade till fatigue, fertilitet, nutrition, smärta, sexuell hälsa och psykosocialt stöd – med fokus på hur vården kan lindra besvär och främja livskvalitet. Därefter följer fördjupning kring omvårdnad vid kirurgisk respektive onkologisk behandling, där specifika utmaningar och stödåtgärder lyfts fram. Tillsammans ger avsnittet en helhetsbild av hur omvårdnad kan anpassas efter patientens individuella situation genom hela vårdförloppet.

I avsnitten som gäller omvårdnad finns ”Råd till patient” som är råd från sjukvården.

REMISSVERSION

Råd till patient:

I avsnitten som följer finns ”Råd till patient” som är råd från sjukvården till patient.

Mer information om symtom och egenvårdsråd finns i den nationella Min vårdplan Livmoderkroppscancer.

15.4.1 Fatigue

Rekommendationer

- Informera patienter och närstående om cancerrelaterad fatigue.
- Bedöm och utvärdera graden av fatigue.
- Överväg ytterligare stöd av arbetsterapeut, dietist, fysioterapeut eller kurator.

Fatigue är den trötthet som patienten kan drabbas av i samband med cancersjukdom och behandling. Det är en påfrestande, ihållande, subjektiv känsla av fysisk, psykisk, känslomässig och kognitiv trötthet eller utmattning som inte står i proportion till de aktiviteter som patienten nyligen utfört. Fatigue är vanligt vid cancerdiagnos och inverkar negativt på patientens livskvalitet [223].

Bedöm och utvärdera fatigue:

- Upplever du någon trötthet?
- Hur skulle du uppskatta din trötthet under den senaste veckan på skalan
  0–10 (NRS, numerisk skala)?
  - Vid 0–3: Informera om orsak och handlingsstrategier.
  - Vid 4–10: Informera om orsak samt utred och behandla eventuella bakomliggande orsaker.
- Hur påverkar trötttheten dig i ditt dagliga liv?

Råd till patient:

Att försöka planera aktiviteter till den tid på dagen då mest energi finns.

Att prioritera lustfyllda saker som ger energi.

Fysisk aktivitet kan vara ett effektivt verktyg för att hantera fatigue, även om det kan vara svårt att orka med i början. Det är viktigt att hitta en

REMISSVERSION

aktivitetsnivå som passar ens egna förutsättningar och att inte överansträng sig [224-227].

Vid behov av vila, att försöka ta flera korta vilostunder i stället för en lång.

Att ta hjälp av andra, och att eventuellt rådgöra med arbetsterapeut eller fysioterapeut.

Se mer i avsnitt 8.1 i Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering,

Trötthet vid sjukdom - fatigue på 1177.se

Cancerrelaterad trötthet NCCN.org

15.4.2 Fertilitet

Rekommendationer

I samband med operation, strålbehandling eller cytostatikabehandling som kan påverka fertiliteten bör patienter i fertil ålder erbjudas rådgivning hos en reproduktionsmedicinsk mottagning för att ta ställning till möjliga fertilitetsbevarande åtgärder.

Fertilitetsbevarande behandling vid livmoderkroppscancer är ovanligt, men förekommer. Informera då om att använda preventivmedel under pågående onkologisk behandling.

För mer information, se Min vårdplan Livmoderkroppscancer.

15.4.3 Lymfödem

Lymfödem innebär en ansamling av lymfvätska i vävnaderna och yttrar sig som svullnad och tyngdkänsla. Lymfödem är ett kroniskt sjukdomstillstånd, som kan medföra betydande fysiska, psykiska och sociala funktionsinskränkningar för den som drabbas. För patienter med gynekologisk cancer har det framkommit att lymfödem är ett av de symtom som har störst inverkan på patienternas livskvalitet [228, 229].

Risken för symtomgivande lymfödem har visat sig minska från cirka 20 % till cirka 1 %, och risken för lymfcystor i bäckenet från 12 % till 2,5 % vid enbart portvaktskörtel-diagnostik jämfört med full körtelutrymning [116, 117].

För mer information se Nationellt vårdprogram Livmoderhalscancer och vaginalcancer, avsnitt 13.18 Lymfödem.

REMISSVERSION

15.4.4 Nutrition

Rekommendationer

- Patientens nutritionsstatus bör bedömas i samband med in- och utskrivning på vårdavdelning, och vid mottagningsbesök, enligt de riktlinjer som finns för verksamhetsområdet.
- Alla verksamheter bör ha rutiner för att bedöma nutritionsstatus.
- Patienter med nutritionsproblem bör erbjudas kontakt med dietist eftersom det är angeläget med tidig bedömning och insats.

Patienter med gynekologisk cancer kan drabbas av nutritionsproblem såsom nedsatt aptit, smakförändringar, påverkad munhälsa, illamående, diarré och förstoppning i samband med sjukdom, kirurgi och onkologisk behandling. Detta leder till minskat matintag och viktförlust. Näringsproblem kan även bero på nedsatt allmäntillstånd och psykiska faktorer. Orsaken måste utredas och behandlas.

Det är viktigt att optimera patientens nutritionsstatus inför, under och efter behandling samt sätta in åtgärder för att motverka viktnedgång. Vikt och näringsintag behöver bedömas inför varje fas av behandlingen för att fånga upp riskpatienter. Viktförlust över 10 % för vuxna eller över 5 % för äldre (över 65 år) under de senaste 6 månaderna ska alltid göra att patientens näringstillstånd uppmärksammas.

Om patienten har något av nedanstående finns risk för undernäring, och en åtgärdsplan bör upprättas:

ofrivillig viktförlust

undervikt, dvs. BMI < 20 för vuxna patienter upp till 70 år och < 22 för patienter äldre än 70 år

aptitlöshet, illamående och problem att svälja och tugga.

Patienter med nutritionsproblem bör ha kontakt med dietist.

För mer information:

Se avsnitt 15.6.1.11 Slemhinnebiverkningar

Nutrition – Utredning i Vårdhandboken

REMISSVERSION

Dietister inom onkologi (DIO) har en webbplats med bra råd och information till personal, patienter och närstående.

Avsnitt 9.4 i Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering

15.4.5 Psykosocialt stöd

Rekommendation

- Behov av psykosocialt stöd bör bedömas löpande. När behovet finns bör man erbjuda adekvata insatser.
- Unga patienter kan behöva ett anpassat psykosocialt stöd när det gäller skola, arbete, ekonomi och relationer till närstående.

Alla professioner i cancervården behöver kunna samtala om psykisk hälsa och tidigt fånga upp patienter som behöver psykosocialt stöd. Vid ett cancerbesked är de psykologiska och sociala konsekvenserna ofta lika stora som de fysiska för patienten, men även för de närstående som också kan behöva stöd. Att stödja närstående är att stödja patienten.

Att drabbas av livmoderkroppscancer kan påverka många aspekter i livet, inte minst på ett existentiellt plan. Hur situationen upplevs och hanteras är individuellt och beror på många faktorer, såsom personlighet, självbild, tidigare erfarenheter, socialt nätverk och personliga resurser. Att ha gynekologisk cancer kan medföra en känsla av utsatthet, eftersom sjukdomen är belägen i ett intimt och privat område i kroppen, som är förenat med sexualitet och fertilitet.

Det är viktigt att ha en öppenhet för samtal om existentiella frågor då de uppstår, men också en beredskap för att vägleda vidare för bearbetning med annan samtalskontakt såsom kurator eller psykolog/psykoterapeut. Att gå på kontroller upplevs ofta som en trygghet, men innebär också en källa till oro; se kapitel 14 Uppföljning. Oro för återfall är vanligt. Många beskriver en bristande tilltro till att få fortsätta vara frisk och en ökad uppmärksamhet på symtom från kroppen som tecken på återfall.

Det psykosociala omhändertagandet är viktigt genom hela behandlingsprocessen och efter avslutad behandling. Varje patient bör kontinuerligt bedömas och erbjudas psykosocialt stöd vid behov. Insatser kan ske exempelvis genom kontaktsjuksköterska eller kurator.

REMISSVERSION

Sjukdom kan få sociala och ekonomiska konsekvenser. Många behöver information om sina samhälleliga rättigheter, både patienter och närstående. Vid behov av utökat stöd, förmedla kontakt med kurator.

Diagnosspecifika patientföreningar kan vara ett stöd till den drabbade.

Broschyr på RCC hemsida Viktigt att veta om cancerrehabilitering.

För fördjupning se kapitel 10 i Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering.

15.4.6 Sexuell hälsa

Rekommendationer

- Den behandlande läkaren och kontaktsjuksköterskan bör informera om behandlingens inverkan på sexualitet och sexuell funktion innan behandlingen startar.
- Informationen bör ges tidigt, för att underlätta vidare rådgivning och förebygga sexuell dysfunktion. Det är nödvändigt att dessa patienter har tillgång till profession med sexologisk kompetens.

REMISSVERSION

Den definition som ligger till grund för arbete med sexuell och reproduktiv hälsa och rättigheter i Sverige lyder så här:

”*Sexuell och reproduktiv hälsa är ett tillstånd av fysiskt, känslomässigt, psykiskt och socialt välbefinnande i förhållande till alla aspekter av sexualitet och reproduktion, och inte bara avsaknad av sjukdom, dysfunktion eller skada. Därför bör ett positivt förhållningssätt till sexualitet och reproduktion bekräfta den roll som njutbara sexuella relationer, tillit och kommunikation spelar för självkänslan och det allmänna välbefinnandet. Alla människor har rätt att fatta beslut om sina egna kroppar och ha tillgång till hälso- och sjukvård och andra hälsofrämjande insatser som stödjer den rätten.*” (folkhälsomyndigheten) [230]

Det sexuella behovet upphör inte vid sjukdom, men kan förändras. Sjukdom och behandling kan orsaka kroppsliga förändringar som påverkar självbild, självförtroende och sexuell hälsa, vilket i sin tur kan inverka på individens liv, samliv, arbete och sociala kontakter [231]. Dessutom kan psykologiska faktorer såsom oro och trötthet bidra till minskad sexuell lust, vilket kan leda till nedsatt sensibilitet och lubrikation [232]. En studie visar att majoriteten av patienterna har kvarvarande sexuell dysfunktion efter avslutad behandling vid gynekologisk cancer [233].

Cancer kan påverka sexualiteten hos patient och partner. Sexualitet innefattar såväl sexuell aktivitet som närhet, ömhet och bekräftelse. Vid utmattning eller oro, kan sexlusten minska. Behovet av närhet kan öka vid sjukdom. Det är viktigt att patienten och partnern känner sig trygga i att prata om sina tankar, känslor och förväntningar [234]. Det är väsentligt att den som vårdar patienten är medveten om sina egna värderingar, lyhörd och närvarande för patientens behov, samt opåtalat tar upp dessa frågor och bjuder in till samtal. Sexuell dysfunktion kan vara förenat med tabun, erfarenheter av misslyckande och en känsla av att vara annorlunda. Många patienter vill att vårdgivaren initierar samtalet om sexuell hälsa [235, 236].

Rehabiliteringen påverkas ofta av patientens sexuella funktion och aktivitet före sjukdomen. De som har haft ett fungerande samliv före behandlingen återupptar detta i högre grad [237]. Acceptansen av kroppsliga förändringar kan spela en avgörande roll för hur patienten upplever sin sexualitet och identitet.

15.4.6.1 Samtal om sexualitet

Tidig och öppen dialog om sexualitet underlättar för patienten att ta upp frågor om sexuell funktion och eventuella besvär.

Det är viktigt att se personen i sitt sociala sammanhang för att kunna ge relevanta råd och anpassa informationen.

Ett rekommenderat ramverk är PLISSIT-modellen som används brett inom olika kliniska sammanhang. Den har visat sig vara effektiv, enkel och användbar vid samtal rörande sexuell hälsa [238]. Modellen PLISSIT står för:

P – permission, tillåtelse (nivå 1)
LI – limited information, begränsad information (nivå 2)
SS – specific suggestions, specifika förslag (nivå 3)
IT – intensive therapy, intensiv behandling (nivå 4)

Ett samtalsverktyg är BETTER-modellen [239, 240]:

B - (Bring up the topic): Ta upp ämnet och ge därigenom patienten möjlighet att uttrycka sin tolkning av sexualitet och eventuella problem. Berätta att detta är en rutinfråga.

E - (Explain): Förklara att sexualitet är relaterat till livskvalitet och att sjukvårdspersonalen är intresserad av alla aspekter av en persons liv. En öppen dialog främjar normalisering av ämnet.

REMISSVERSION

T - (Tell): Berätta att även om ingen omedelbar lösning finns, finns det möjlighet till remittering eller att få resurser som kan underlätta patientens situation.

T - (Time): Ta upp ämnet vid en lämplig tidpunkt. Om patienten inte är redo för att tala om sin sexuella hälsa, uppge att du är villig att tala om detta vid annat lämpligt tillfälle.
E - (Educate): Undervisa patienten om effekter av behandling och biverkningar av mediciner som kan påverka den sexuella hälsan.
R - (Record): Dokumentera din bedömning och de interventioner som använts

Vid uttalade sexuella besvär bör patienten erbjudas kontakt med klinisk sexolog. Om barnmorska med kompetens inom gynekologisk cancer finns kan det vara ett alternativ att remittera till.

15.4.6.2 Sexuell hälsa efter kirurgi

Vid livmoderkroppscancerkirurgi tas livmodern bort. Efter operation rekommenderas att avstå från vaginalt samlag i cirka 8–12 veckor för att minska risken för vaginaltoppsruptur och infektion. Följ lokala rekommendationer.

Om äggstockarna avlägsnas hos en kvinna i fertil ålder upphör största delen av östrogenproduktionen och kvinnan kommer i ett för tidigt klimakterium. Även kvinnor som tidigare genomgått klimakteriet kan få klimakteriesymtom efter operationen.

Se även Min vårdplan Livmoderkroppscancer

Vilken betydelse som förlusten av livmodern eller äggstockarna har på ett psykologiskt plan är individuellt. Livmoder och äggstockar kan vara en symbol för kvinnlighet och sexualitet och har en avgörande betydelse för fertiliteten. Förlusten av dessa organ, och förlusten av förmågan att föda barn hos yngre patienter, kan inverka på självbilden.

Se även Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering.

15.4.6.3 Sexuell hälsa efter strålbehandling

Slemhinnor är särskilt känsliga för strålbehandling och akut lokal irritation kan uppstå, såsom rodnad, svullnad och ökad smärtkänslighet. Efter avslutad behandling kan vävnaderna bli stramare och mindre eftergivliga än tidigare (fibros). Det kan medföra att vaginans töjningsförmåga nedsätts och kan

REMISSVERSION

upplevas trängre och kortare. Detta kan orsaka smärtor vid vaginalt samlag, minskad genital svullnad och minskad lubrikation vid sexuell upphetsning [241, 242] .

Vid risk för vaginal stenos bör patienten erbjudas vaginalstav. Se Nationellt vårdprogram Livmoderhals- och vaginalcancer och Nationellt vårdprogram Bäckencancerrehabilitering.

I de fall äggstockarna är kvar slås hormonproduktionen ut av strålbehandlingen; se avsnitt 17.8 Menopausal hormonbehandling (MHT).

15.4.6.4 Sexuell hälsa efter cytostatikabehandling

Forskning saknas om vilken effekt cytostatikabehandling har på den sexuella funktionen hos kvinnor. Den neurotoxicitet som vissa medel kan ge upphov till kan förväntas inverka på den sexuella funktionen, men säkra slutsatser saknas.

Fördjupning

Avsnitt 9.5.1 Sexuell hälsa i Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering

Kapitel 7 i Nationellt vårdprogram för bäckencancerrehabilitering

Cancerfondens broschyr om sex efter cancer

Efter cancern.

15.4.7 Smärta

Rekommendation

- Ställ regelbundet frågor om smärta till alla patienter med cancersjukdom.
- Be patienten föra smärtdagbok, eftersom det kan hjälpa både patient och läkare att anpassa smärtbehandlingen.
- Säkerställ att patienten följer läkemedelsordinationen.
- Följ upp medicinering och biverkningar.

Smärta är ett vanligt symtom vid cancer. Om smärtan upptäcks och diagnostiseras tidigt ökar möjligheten för patienten att tolerera och fullfölja behandlingen och upprätthålla optimal fysisk aktivitet.

Patienter med cancer bör smärtbedömas i varje kontakt med sjukvården. Efter smärtbedömning erbjuds behandling för att lindra och förebygga smärta. All

REMISSVERSION

behandling ska väljas i samråd mellan patienten och vårdteamet, med fortlöpande utvärdering av effekt och biverkningar. Smärtlindringen anpassas individuellt och dokumenteras i patientens journal enligt visuell analog skala (VAS) eller numerisk skala (NRS) [243]. Om patientens skattning enligt VAS eller NRS är > 4 bör man använda ett utvidgat validerat bedömningshjälpmedel, se Skalor för smärtskattning (Vårdhandboken).

Se avsnitt 8.6 Smärta i Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering.

15.5 Omvårdnad vid kirurgisk behandling

15.5.1 Preoperativ omvårdnad

Patienter som planeras för kirurgisk primärbehandling vid livmoderkroppscancer bör få utförlig information vid samtal med kontaktsjuksköterskan och den behandlande läkaren. Informationen ska omfatta den planerade operationen, preoperativa förberedelser och den postoperativa vården med bland annat mobilisering, smärtlindring, nutrition, elimination, hormonella förändringar och sexuell hälsa. Hänsyn behöver tas till patientens individuella behov. Målet är att skapa trygghet, minska oro och vara ett stöd för patienten och de närstående. Informationen bör ges både skriftligt och muntligt.

Finns minderåriga barn i familjen måste detta uppmärksammas och dokumenteras i journalen.

Om patienten är i fertil ålder bör man fråga om hon önskar barn och vilka tankar som finns kring fertilitet. Patienten bör, om behov finns, erbjudas kontakt med reproduktionsmedicin tidigt i vårdförloppet.

15.5.1.1 Tobak och alkohol

Patienten bör informeras om hur tobak, alkohol och andra droger påverkar kroppen i samband med kirurgiska ingrepp. Erbjud hjälp att sluta röka och/eller avstå alkohol [244] inför operationen [245].

15.5.1.2 Fysisk aktivitet

Systematiska översikter visar att preoperativ fysisk träning kan ge positiva effekter på postoperativa utfall, såsom förbättrad livskvalitet, kortare vårdtid och minskad risk för lungkomplikationer [246-252].

REMISSVERSION

Det är viktigt att säkerställa att patienten får tydlig och individuell information om hur hon, utifrån egen förmåga, kan öka sin fysiska aktivitet inför den kommande operationen. Träningen bör anpassas efter patientens egna förutsättningar och behov för att optimera förberedelserna på ett säkert sätt. Vid behov kan kontakt etableras med fysioterapeut och/eller arbetsterapeut.

15.5.1.3 Nutrition

Inför planerad kirurgi är det viktigt att bedöma patientens nutritionsstatus, eftersom undernäring i samband med kirurgi är en oberoende riskfaktor för komplikationer, försämrat immunförsvar, lång vårdtid och ökad dödlighet [250].

Se vidare i kapitel 7 Prehabilitering i Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering.
Levnadsvanor i samband med operation - 1177.se

15.5.2 Postoperativ omvårdnad

Omfattningen av det kirurgiska ingreppet styr vilka omvårdnadsåtgärder som blir aktuella för patienten. Följ lokala anvisningar.

Patienten bör äta och mobiliseras så snart som möjligt efter operation och eventuell kvarliggande kateter (KAD) dras snarast efter operationen eftersom det ger snabbare återhämtning, färre infektioner, kortare vårdtider och lägre dödlighet. Det finns riktlinjer för smärtbehandling och behandling av övriga vanliga postoperativa symtom, se ERAS (International validation of Enhanced Recovery After Surgery Society guidelines on enhanced recovery for gynecologic surgery) [253] och Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering.

15.5.2.1 Utskrivningssamtal

Patient och närstående bör vara välinformerade om sjukdomen, dess behandling och biverkningarna av den kirurgiska behandlingen.
Ta hänsyn till patientens individuella behov.

Råd till patient

Att kontakta vården vid tecken på komplikationer såsom feber, riklig blödning, tecken på sårinfektion, blåstömningssvårigheter och kvarstående smärtproblematik.

REMISSVERSION

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 gällande eventuellt återbesök eller efterbehandling samt vart patienten ska vända sig vid frågor.

Patienten bör också informeras om hur behandlingen kan påverka sexualiteten och erbjudas samtal om detta. Det är individuellt när vaginalt samlag är lämpligt att återuppta efter operation, men vanligen efter 8–12 veckor. Följ lokala riktlinjer.

Se vidare det Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

I samband med utskrivning bör patienten få muntlig och skriftlig information om förhållningssätt och restriktioner efter operation, smärtlindring, förväntade symtom och besvär samt vilka symtom som tyder på komplikation och när det är dags för uppföljning.

15.5.2.2 Uppföljningssamtal

Kontaktsjuksköterskan bör följa upp patienten ett par dagar efter hemkomsten för att se om hon har några kvarvarande postoperativa symtom. Samtalet bör omfatta:

- mobilisering
- tarmfunktion
- blåsfunktion
- vaginala blödningar eller flytningar
- nutrition
- smärta
- sårets utseende och läkning
- feber eller tecken på infektion
- trombosprofylax
- psykosocial hälsa
- sexuell hälsa.

REMISSVERSION

15.6 Omvårdnad vid onkologisk behandling

15.6.1 Cytostatikabehandling

Information om olika cytostatikaregimer och biverkningar finns i nationella regimbiblioteket. Här beskrivs olika generella biverkningar och

rekommendationer om hur de ska hanteras. Referenserna i detta kapitel gäller Regimbiblioteket, om inget annat anges.

För egenvårdsråd när det gäller biverkningar finns mer att läsa i Min vårdplan Livmoderkroppscancer.

15.6.1.1 Benmärgspåverkan

Benmärgen påverkas vid cytostatikabehandling och risken för låga blodvärden ökar. Patientens blodvärden ska därför kontrolleras kontinuerligt. Informera patienten om symtom vid anemi.

Råd till patient:

Att kontakta sjukvården vid feber över 38 °C och/eller frossa eller andra tecken på infektion.

Att kontakta sjukvården vid näsblödning, tandköttsblödning eller annan blödning som inte går att stoppa (symtom på trombocytopeni).

Att undvika personer med smittsamma infektioner och folksamlingar de dagar då leukocytnivåerna beräknas vara som lägst.

15.6.1.2 Fatigue

Fatigue är en vanlig biverkan vid cytostatikabehandling.

Studier visar goda resultat av fysisk aktivitet under cytostatikabehandling. Patienterna som är fysiskt aktiva klarar behandlingen bättre och har mindre besvär av biverkningar som fatigue. De studier som finns gäller främst patienter med bröstcancer, men resultaten bör även kunna vara applicerbara på patienter med gynekologisk cancer. Fler studier krävs dock för denna grupp [223].

Läs mer i avsnitt 15.4.1Fatigue

15.6.1.3 Hud och naglar

Cytostatikabehandling kan ge hudbesvär och sköra naglar. Patienten bör informeras om sätt att förebygga besvären.

Råd till patient:

Att undvika direkt solljus, alternativt använd täckande kläder och solskyddsmedel.

REMISSVERSION

Att inspektera huden regelbundet och rapportera nytillkomna förändringar.

Att tvätta huden varsamt med oparfymerad tvål eller barnolja och sedan smörja med mjukgörande kräm.

Att använd handskar vid arbete som är smutsigt eller sliter på naglarna, exempelvis diskning och trädgårdsarbete.

Att pensla nagelbanden med olja eller mjukgörande kräm.

15.6.1.4 Håravfall (alopeci)

Håravfall (alopeci) är en biverkan vid vissa cytostatikaregimer, exempelvis paklitaxel. För övriga regimer, se Nationella regimbiblioteket. Håravfall kan upplevas som besvärande. De flesta tappar all kroppsbehåring gradvis efter den första behandlingen, men tillståndet är temporärt och håret växer ut igen efter avslutad cytostatikabehandling. Det kan göra ont och klia när håret faller av. Håret kan ha en annorlunda färg och struktur när det växer ut. Om håravfall är förväntat bör kontaktsjuksköterskan förbereda patienten på detta och ge råd och stöd [254].

Patienten bör erbjudas remiss för peruk och få information om vart hon kan vända sig.

Råd till patient:

Att beställa peruk innan håravfallet börjar.

Att raka av håret eller klipp det kort innan det börjar falla, eftersom det kan ge en känsla av kontroll.

Att lägga en kompress eller sil över avloppet i duschen för att minska risken för stopp.

15.6.1.5 Hörsel

I vissa fall ges cisplatin (cytostatika) som kan ge hörselskador. Patienten bör uppmanas att berätta om hon får öronsusningar, pipljud eller försämrad hörsel. Audiogram bör utföras vid sådana symtom.

15.6.1.6 Illamående

Rekommendationer

- Utför en individuell riskbedömning inför cytostatikabehandling.
- Informera om antiemetikabehandling.

REMISSVERSION

- Utvärdera insatt antiemetikabehandling inför nästa kur och justera vid behov.

Illamående är en av de vanligaste biverkningarna vid cytostatikabehandling, så inför behandlingsstart ska patienten informeras om antiemetikabehandling. Kontaktsjuksköterskan eller den ansvariga sjuksköterskan bör också bedöma risken för illamående i samband med behandlingen [255]. Risk för illamående i samband med behandling påverkas av flera faktorer. Använd stöddokumentet Antiemetika vuxen Nationella regimbiblioteket – stöddokument. Dokumentet ger vägledning gällande riskbedömning och behandlingsstrategi.

Insatt antiemetikabehandling ska utvärderas inför nästa kur, och justeras vid behov.

Råd till patient:

Att följa schemat med ordinerad antiemetika.

Att äta mindre måltider, men oftare.

Att äta något litet exempelvis, kex eller rostat bröd innan du kliver upp på morgonen.

Att dricka rikligt men mellan måltiderna.

Att försöka med kall och salt mat om det är besvärligt med varm mat.

Att undvika matlagning som ger matos; att hellre äta kokt eller kall mat än stekt.

Att vädra före måltiden.

Att undvika starka dofter och starkt kryddad mat eller alltför fet mat.

Att undvika favoritmaten vid illamående för att den senare inte ska förknippas med illamåendet.

Att testa att dricka kolsyrat vatten, vissa tycker att det hjälper.

Att kontrollera vikten regelbundet.

En dietist kan ge ytterligare råd och eventuellt förskriva näringsdrycker.

15.6.1.7 Kognitiv påverkan

Rekommendation

Informera patienten och de närstående om att kognitiv påverkan kan vara en biverkning av sjukdom och behandling

REMISSVERSION

Studier har visat att 75 % av de patienter som behandlats med kombinationscytostatika upplevt kognitiva störningar under eller efter behandlingen [256, 257]. För 35 % kvarstod denna biverkning i flera månader eller år efter avslutad behandling. Dessa kognitiva förändringar är ofta subtila och rör olika områden av kognitionen, såsom:

- sämre förmåga att komma ihåg och bearbeta ny information, både muntlig och skriftlig
- sämre förmåga att planera
- försämrad mental uthållighet
- svårare att fokusera
- lättare att distraheras av konkurrerande stimuli
- sämre reaktionsförmåga.

Den ökade frisättningen av cytokiner har en neurotoxisk effekt och förmodas vara en av de faktorer som leder till kognitiv påverkan [258], men sänkta nivåer av östrogen kan också påverka kognitionen. Riskfaktorer för att utveckla kognitiva problem tros vara en genetiskt sämre förmåga att skydda cellerna mot giftiga ämnen och sämre förmåga att reparera DNA-skador.

Det har tidigare antagits att de flesta cytostatika inte passerar blod- och hjärnbarriären. Senare studier med PET har dock visat detekterbara halter av exempelvis cisplatin och paklitaxel i hjärnan efter intravenös administrering.

Det finns ingen evidens för åtgärder som kan minska den kognitiva påverkan av cytostatika. Det är dock viktigt att informera patienten och de närstående om att denna biverkning kan uppstå och att den oftast är reversibel.

Råd till patient

Att säkerställa att hon har uppfattat information rätt genom att återberätta och be om upprepning.

Att vara fysiskt aktiv.

Att strukturera sin vardag genom att prioritera uppgifter och planera veckan med vilopauser.

Att undvika stress och distraktioner.

Att informera närstående och kollegor för att får ökad förståelse.

Vid behov kan patienten hänvisas till arbetsterapeut
Information om hjälpmedel finns på 1177.se.

För mer information, se Min vårdplan Livmoderkroppscancer

REMISSVERSION

15.6.1.8 Muskelsmärta och ledvärk

Viss typ av cytostatika (främst paklitaxel) kan ge muskel- och ledvärk. Symtomen uppstår oftast 2–3 dagar efter behandling och kan kvarstå i upp till 1 vecka. Värken är övergående och intensiteten är individuell. Den kan oftast lindras med analgetika, som gärna kan tas förebyggande för bäst effekt.

15.6.1.9 Perifera neuropatier

Rekommendationer

- Vid behandling med cancerläkemedel som kan orsaka neuropati bör patienten informeras om risken för både neuropati och neuropatirelaterad smärta.
- Fysisk aktivitet under behandlingen bör rekommenderas (+).
- Vid smärta bör man pröva lindrande läkemedelsbehandling (+).

Neuropatier kan uppträda i form av stickningar, domningar och känselbortfall i fingrar, tår och fötter. Vanligtvis är symtomen övergående, men en del patienter har kvar symtomen även efter avslutad behandling och ibland livslångt.

I dagsläget finns inga kända effektiva behandlingar att erbjuda, men vid smärtsamma neuropatier kan man överväga medicinsk behandling med exempelvis duloxetin [259].

Fördjupning:

Stöddokument Cytostatikaorsakad perifier neuropati, på RCC:s webbplats.

Råd till patient

Att regelbundet undersöka händer och fötter för känselnedsättning.

Att använda handskar eller vantar vid köldkänslighet.

Att använda bekväma och stabila skor.

Att använda gångstavar vid balanssvårigheter.

Att smörja händer och fötter med mjukgörande kräm.

Att vid besvär, tala med läkare eller kontaktsjuksköterska.

Att ta hjälp av en fysioterapeut eller arbetsterapeut.

REMISSVERSION

15.6.1.10 Hand- och fotsyndromet (HFS)

Hand- och fotsyndromet (HFS), även kallat Palmoplantar erytrodysestesi (PPE), är en biverkan av vissa cytostatika, exempelvis pegylerat liposomalt doxorubicin.

De första symtomen på HSF är sensibilitetsstörning, smärta, stickningar och rodnad i handflator, fingrar och fotsulor. Detta kan leda till torrhet, sprickor, fjällning, sårbildning och ödem. Handflatorna drabbas oftare än fotsulorna, men hela hudkostymen kan drabbas. Detta bör beaktas vid val av venös infart på grund av risk för hudpåverkan vid användning av självhäftande förband. En subkutan venport är att föredra.

HFS uppträder oftast under de första 2–3 behandlingarna, på grund av dess kumulativa effekt, men kan även uppkomma senare. Det finns ännu inga kända riskfaktorer för att utveckla symtom, förutom hög dosintensitet. Det kan minskas genom dosreduktion eller längre intervall mellan behandlingarna.

Det bästa sättet att undvika svåra symtom är att patienten är välinformerad, vet hur symtomen kan förebyggas och kan känna igen dem tidigt. Om patienten får symtom i form av mild rodnad (grad 1) ges understödjande åtgärder, men vid mer uttalad rodnad eller svullnad (grad 2 eller mer) behöver läkare kontaktas eftersom behandlingen kan behöva justeras [260].

Råd till patient

Att undvika mekanisk friktion mot huden.

Att undvika åtsittande kläder och skor och klä sig svalt.

Att undvika varmt vatten och använda diskhandskar vid tvätt och handdisk.

Att hålla huden mjuk och smidig med mild mjukgörande kräm.

Att kontakta den behandlande enheten om du känner symtom på PPE.

Att ta kalla hand- och fotbad kan förebygga och lindra besvär.

15.6.1.11 Slemhinnebiverkningar

Rekommendationer

- Informera patienten om slemhinnebiverkningar som kan förekomma i mun, ögon och vaginalslemhinna.
- Bedöm och utvärdera slemhinnebiverkningarna.

REMISSVERSION

Slemhinnor i exempelvis näsa, mun och ögon samt vaginalslemhinna är särskilt känsliga för cytostatikabehandling. Sår och irritationer uppstår lätt där slemhinnorna inte hinner nybildas tillräckligt snabbt.

Svamp kan blossa upp och handläggs då utifrån symtom, företrädelsevis via peroral administrering när läkemedel är indicerade (antimykolytika eller antivirala medel).

Råd till patient

Att vara extra noga med munhygienen under behandlingsperioden för att förebygga, behandla och lindra besvär.

Att använda ögondroppar, nässpray med olja och salivstimulerande produkter vid behov.

Att undvika tandlagningsarbeten och besök hos tandhygienist pga. risken för infektioner och blödningar.

Att använda olja istället för tvål i underlivet för att förhindra uttorkning.

Att använda östrogenkräm, mjukgörande kräm, barriärkräm eller olja på torr vaginalslemhinna.

Att använda glidmedel vid sex.

Mer information om handläggning av mukosit sekundärt till cancerbehandling finns i en sammanfattande översiktsartikel av Elad et al. [261, 262].

15.6.1.12 Smakförändringar

Vissa cytostatika, men även svamp i munnen, kan ge smakförändringar. Smaken kan förändras på olika sätt, och en del upplever exempelvis att allt smakar metall. Patienten ska informeras om att detta förekommer och att kosten kan behöva anpassas. Smakförändringar kan också ge minskad aptit med viktnedgång som följd.

För mer information, se Mat vid cancer (1177.se)

Dietister inom onkologi: Råd vid smak och luktförändringar (pdf)

15.6.1.13 Tarmpåverkan

Rekommendationer

- Inför cancerbehandling bör man dokumentera uppgifter om patientens tarmfunktion och eventuella besvär.

REMISSVERSION

- Patienten bör informeras muntligt och skriftligt om risken för störd tarmfunktion i samband med cancerbehandling samt om rekommenderad behandling.

Många cancerpatienter får förstoppning på grund av minskad fysisk aktivitet, förändrad kost, cancerbehandling eller läkemedelsbehandling. Förstoppning vid cytostatikabehandling är oftast en sidoeffekt av antiemetikabehandlingen. Cytostatikabehandlingen påverkar slemhinnan i tarmen och kan orsaka diarré. Patienten bör informeras om sätt att minska risken för förstoppning och diarré.

Råd till patient

Att dricka mycket.

Att äta en fiberrik kost.

Att vara fysiskt aktiv.

Att ta ordinerade tarmreglerande läkemedel de första dagarna efter behandling eller tills avföringen har kommit i gång.

Se mer i Vårdhandboken – Åtgärder vid förstoppning.

Det finns en liten risk för ileus (tarmstopp eller tarmvred) i samband med sjukdom och behandling. Tecken på detta är akut insättande kolikartad buksmärta i intervaller, illamående, kräkning och/eller utebliven gasavgång och utebliven avföring. Subileus med nedsatt tarmpassage, kan ge likartade symtom med illamående, kräkning och utebliven avföring. Alla patienter bör vara informerade om att söka kontakt med vården för bedömning vid dessa symtom.

REMISSVERSION

15.7 Omvårdnad vid målriktad och immunmodulerande behandling

15.7.1 Immunterapi

Immunterapi verkar genom att aktivera kroppens immunsystem och på så sätt skapa en immunologisk reaktion som riktar sig mot patientens tumörceller. Det är verkningsmekanismen som gör att det kan uppstå immunrelaterade biverkningar. Eftersom verkningsmekanismen för immunterapi skiljer sig från cytostatikabehandling skiljer sig även biverkningarna åt.

De immunrelaterade biverkningarna är ofta lindriga men kan snabbt bli allvarliga och kräva behandling. Patienten bör därför informeras om att det är viktigt att höra av sig tidigt vid symtom. Det är också viktigt med aktiv och kontinuerlig uppföljning för att snabbt bedöma symtom och kunna sätta in adekvata åtgärder. Detta är speciellt viktigt vid uppstart av behandling.

Immunrelaterade biverkningar kan uppstå i alla kroppens organsystem. Patienten kan också få immunrelaterade biverkningar i flera organsystem samtidigt. Detta är särskilt vanligt hos patienter med kombinerad immunbehandling. Dessutom är det viktigt att ha kunskap om och informera patienten om att biverkningar kan uppstå sent under behandling och upp till ett halvår efter avslutad behandling.

Vid kontakt med patienter som behandlas med immunterapi är det viktigt att utgå från ”Bedömningsstöd för biverkningar vid behandling med checkpointhämmare” för att tidigt uppmärksamma symtom. Många patienter beskriver generell trötthet, påverkan på nutrition samt hud- eller tarmbiverkningar. I dokumentet finns även omvårdnadsråd som är kopplade till varje symtom för att kunna stödja patienten genom behandlingen samt ange gränser för när akuta symtom bör uppmärksammas och åtgärdas.

Om några av nedanstående symtom visar sig bör akut omhändertagande ske:

- Pneumonit: visar sig som nyuppkommen torrhosta och andnöd.
- Diarré/kolit: visar sig som ökat antal avföringar eventuellt tillsammans med magsmärtor, blod i avföringen eller mörk och illaluktande avföring.
- Nefrit: visar sig som mörkfärgad urin, skummande urin eller mycket grumlig urin.
- Hormonella biverkningar (svåra att känna igen): huvudvärk, ovanligt kraftig trötthet, smärtor bakom ögonen, depression, synrubbningar.
- Polymialgia reumatika och artriter.
- Dermatit: visar sig som rodnad och utslag, ofta med klåda. Vätskande sår är ett allvarligare tecken.
- Det kan även förekomma biverkningar i andra organsystem: neurologiska, hematologiska, vaskulära, okulära och så vidare.

För mer information, var god se länk Bedömningsstöd för biverkningar vid behandling med checkpointhämmare.

REMISSVERSION

15.7.2 Målriktad per oral behandling

15.7.2.1 Levatinib

Levatinib blockerar proteiner som reglerar cancercellernas tillväxt och delning så att den bromsas. Det ges i dag i kombination med immunterapi.

Råd till patient:

Att om en dos missats ska den endast tas om det är mer än 12 timmar kvar till nästa planerade dos.

Att kapslarna kan tas med eller utan mat.

Att kapslarna (oöppnade) kan lösas upp i en matsked vatten, äppeljuice eller mjölk i ett litet glas. Låt dem ligga i minst 10 minuter, rör sedan om så att kapselskalen löser upp sig ordentligt. Drick blandningen. Skölj efter med vatten eller äppeljuice, snurra glaset och svälj vätskan.

Att kontakta kontaktsjuksköterskan vid besvärande symtom.

Biverkningar kan komma snabbt efter start av behandling. Det är därför viktigt med samtal med kontaktsjuksköterska en gång i veckan under den första månaden för att tidigt uppmärksamma och åtgärda besvär. Den vanligaste biverkan är högt blodtryck. Andra biverkningar som bör uppmärksammas är diarré, försämrad aptit, trötthet, hudbesvär, infektion och blödning samt påverkan på hjärta och neurologisk påverkan.

Sjuksköterskan behöver kunna ge råd för att hantera biverkningarna, och vid fortsatta eller allvarliga besvär behöver dosjustering göras.

För råd vid respektive symtom, se symtomspecifika stycken under Omvårdnad vid onkologisk behandling.

För mer information, se Regimbeskrivning på RCC hemsida
Bedömning och hantering av biverkningar vid behandling med checkpointhämmare.

REMISSVERSION

15.8 Omvårdnad i samband med strålbehandling

- Strålbehandling ges under 4–6 veckor.
- Biverkningar som uppstår är lokala.
- Biverkningar kommer först efter cirka 2 veckor.

Den friska vävnaden kring tumörområdet påverkas alltid av strålningen. Slemhinnor är särskilt strålkänsliga på grund av snabb celldelning. Strålbehandling ger upphov till en inflammatorisk process, och därför uppstår vanligtvis biverkningar i slemhinnorna i tarm, urinvägar och underliv. Strålbehandlingens biverkningar kommer successivt cirka 2 veckor in i behandlingen.

Den externa strålbehandlingen ges under cirka 4–6 veckor. Patienten har då vanligtvis 1 behandlingstillfälle per dag samtliga vardagar. Proceduren (av- och påklädning, bildtagning och positionering) i samband med behandlingen tar cirka 15–45 minuter, även om själva strålbehandlingen endast tar några minuter i anspråk.

Vid de tillfällen patienten får brakyterapi ges det oftast i slutet av den yttre strålbehandlingen. Behandlingen ges på en särskild enhet där patienten får lägga sig på en brits för att i vaket tillstånd få en cylinder inlagd vaginalt. Vid behov får patienten KAD om behandlingen beräknas ta lång tid.

För mer information, se Min vårdplan Livmoderkroppscancer Inre strålbehandling vid livmoderkroppscancer

Om yttre strålbehandling och brakyterapi ges samma dag måste det gå 6 timmar mellan behandlingarna.

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 strålbehandling såsom tarm-, urinvägs- och slemhinnebesvär. Ibland används permanenta tatueringsmarkeringar (små prickar vid höft, mage och knä) i huden i samband med strålbehandlingen.

Biverkningar brukar delas in i akuta biverkningar som uppkommer i samband med behandlingen och veckorna efteråt samt sena biverkningar som uppkommer mer än 3 månader efter avslutad behandling. För mer information om sena biverkningar, se NVP Bäckencancerrehabilitering

REMISSVERSION

15.8.1.1 Gastrointestinala symtom

Det är vanligt med lösa avföringar i samband med strålbehandling. 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 [263].

I samband med frekventa avföringstömningar med lös konsistens kan hud och slemhinnor analt och perianalt bli irriterade och såriga.

Vid eventuellt illamående ges antiemetika.

Konsultera dietist vid uttalade besvär. Se vidare avsnitt 15.8.1.1 Gastrointestinala symtom.

Råd till patient:

Att dricka rikligt

Att äta allsidigt

Att använda propulsionsdämpande läkemedel enligt ordination

Att använda tarmreglerande läkemedel enligt ordination

Att använda antiemetika enligt ordination

Att använda barriärskydd vid behov

Att smörja området runt anus med oparfymerad mjukgörande kräm

15.8.1.2 Urinvägar

Irritation i slemhinnan i urinblåsa och urinrör orsakar lokal sveda och sveda när man kissar samt täta trängningar. Uteslut urinvägsinfektion vid symtom.

Råd till patient:

Att dricka mycket

Att använda lokalbedövningsgel som smärtlindring vid behov.

15.8.1.3 Genitala slemhinnor och påverkan på sexualitet

Det uppstår vanligtvis irritation i underlivets slemhinnor.

REMISSVERSION

Råd till patient:

Att använda intimolja vid intimhygien, inte tvål då det är uttorkande.

Att använda mjukgörande kräm kan användas för ökad komfort.

Efter avslutad strålbehandling bör alla patienter rekommenderas lokal östrogenbehandling; se vidare avsnitt 17.8 Menopausal hormonbehandling (MHT).

Informera om påverkan på sexualitet och sexuell dysfunktion vid strålbehandling; se vidare avsnitt 15.4.6.3 Sexuell hälsa efter strålbehandling

Risken för sammanläkning av slemhinnorna i underlivet är liten vid de strålbehandlingsdoser som ges vid adjuvant behandling av livmoderkroppscancer. Om högre doser ges bör information ges om risken för sammanläkning, fibros eller stenos av slidslemhinnan och patienten bör rekommenderas vaginalstavsanvändning efter avslutad strålbehandling.

För mer information om vaginalstavsanvändning, se avsnitt om råd och hjälpmedel i Nationellt vårdprogram Livmoderhals- och vaginalcancer

15.8.1.4 Alopeci, håravfall

En vanlig biverkan av strålbehandling är håravfall inom det bestrålade hudområdet. Informera patienten att håravfallet kan bli bestående.

15.8.1.5 Hudpåverkan

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

15.8.1.6 Lymfödem i ben och underliv

Strålbehandling mot lymfkörtlar i bäckenet innebär en risk för lymfödem. Informera patienten om lymfödem och poängtera vikten av tidig upptäckt som kan förebygga kroniska besvär. Patienten bör vara extra uppmärksam på tidiga symtom såsom spänningskänsla, tyngdkänsla i underlivet och svullnad på lårets insida. Före behandling av ett lymfödem är det viktigt att utesluta andra orsaker till svullnaden.

15.8.1.6.1 Åtgärd vid lymfödem

Vid misstanke om lymfödem bör remiss skrivas till lymfterapeut eller vårdgivare med liknande kompetens. Livslång uppföljning eller kontakt med kompetent vårdgivare är nödvändig.

REMISSVERSION

Behandlingen består i första hand av kompression med rätt utformade förband, strumpor eller byxor samt hudvård i kombination med fysisk aktivitet. För mer information, se
Nationellt vårdprogram Bäckencancerrehabilitering, kapitel 10 om lymfödem
Patientförening lymfödem
Svenska ödemförbundet
Svensk förening för lymfologi

15.8.1.7 Rökning

Uppmana patienten till rökavvänjning och rökstopp, eftersom rökning leder till hypoxi som medför försämrad effekt av strålbehandling och ökad risk för seneffekter. Se Nationellt vårdprogram Livmoderhalscancer och Vaginalcancer avsnitt 10.3.1.7.4 Rökning.

15.8.1.8 Benmärg

Eftersom en stor del av den blodbildande benmärgen finns i bäckenbenen förekommer påverkan på blodvärdena. Blodvärden kontrolleras vid behov.

REMISSVERSION

KAPITEL 16

Egenvård och rehabilitering

Rekommendationer

- Patienten bör rekommenderas att avstå från rökning och alkohol.
- Egenvårdsråd till patienter finns samlade i ”Min vårdplan”.
- Rehabilitering sker löpande före, under och efter behandling.

16.1 Levnadsvanor

Patientens levnadsvanor (tobaksbruk, alkoholbruk, fysisk aktivitet och matvanor) samt nutritionsstatus bör identifieras och bedömas regelbundet från diagnosbeskedet till uppföljning. En del ohälsosamma levnadsvanor kan påverka behandlingen, exempelvis ge negativ effekt eller interaktion med medicinsk eller kirurgisk behandling.

I bedömningen bör man också avgöra om stöd för att förändra levnadsvanorna ingår i behandling och rehabilitering samt om levnadsvanorna innebär en risk för att patienten ska återinsjukna eller insjukna i andra sjukdomar.

Patientens levnadsvanor och åtgärder vid ohälsosamma levnadsvanor bör dokumenteras i patientens journal, enligt regionens rutin för dokumentation av levnadsvanor.

Se även Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering och information om Levnadsvanor på 1177 för vårdpersonal.

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

REMISSVERSION

16.1.1 Tobak och nikotin

Om patienten använder tobak eller annat nikotin bör vårdpersonalen informera om dess negativa effekter vid operation och strålbehandling, och hänvisa patienten till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med tobaksavvänjning.

För ytterligare information, se. Nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor prevention och behandling, kapitel 8,

16.1.2 Alkohol

Vårdpersonalen bör rekommendera patienten att avstå alkohol under cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar.

För ytterligare information, se Nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor prevention och behandling, kapitel 10

16.1.3 Fysisk aktivitet

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

För ytterligare information, se Nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor prevention och behandling, kapitel 11

16.2 Komplementär och integrativ medicin

Många personer med cancer använder metoder som inte tillhandahålls inom den vanliga hälso- och sjukvården (komplementär medicin). I regel sker denna användning i egenvårdssyfte för förbättrat välmående och symtomlindring. Utifrån forskning på området integreras en del av de komplementärmedicinska metoderna allt mer inom cancervården (integrativ medicin). Gränsen mellan komplementär och integrativ medicin är flytande.

Studier visar att två av tre patienter som använder komplementär medicin inte pratar om detta med cancervården, trots att majoriteten av patienter vill kunna diskutera detta [264, 265]. Det kommer allt fler forskningsresultat om specifika metoders kliniska effekter och risker. För att möta patienters behov och värna om patientsäkerheten behöver cancervården kunna bemöta frågor om komplementär och integrativ medicin och ge situationsanpassade råd.

REMISSVERSION

Vårdpersonalen bör informera patienten om att komplementär och integrativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [266, 267].

För ytterligare information, se Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering, komplementär- och integrativ medicin (KIM)

Komplementär och alternativ medicin – KAM | Cancerfonden

Om du funderar på komplementär och alternativ medicin_utskrift.pdf

16.3 Cancerrehabilitering

Rekommendation

Cancerrehabilitering och prehabilitering behöver vara individanpassad och utgå från patientens behov och resurser.

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

För ytterligare information, se Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering och Nationellt vårdprogram för bäckencancerrehabilitering.

I rehabiliteringen kan patienten ha nytta av de olika patient- och närståendeföreningarna som finns, t.ex. GynCancerFörbundet, lokala gyncancerföreningar, Nätverket mot gynekologisk cancer, Ung Cancer Ung Cancer - En organisation för unga vuxna cancerberörda och andra aktuella stödföreningar. På flera orter finns även mötesplats för cancerberörda, Kraftens hus.

16.3.1 Återkommande behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering kan vara aktuellt före, under och efter cancerbehandling, från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet, och patienten och de närstående ska återkommande få information om och stöd i grundläggande rehabilitering och egenvård. Patientens Min vårdplan ska omfatta cancerrehabilitering. Vissa rehabiliteringsbehov kan vara livslånga.

REMISSVERSION

Rehabiliteringsinsatserna kan omfatta både patienter och deras närstående, exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn har en särställning eftersom hälso- och sjukvården är skyldig att ge information och stöd till barn som anhöriga, enligt 5 kap. 7 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30).

16.3.2 Prehabilitering

Cancerprehabilitering kan definieras som en sammanhängande vårdprocess mellan diagnos och behandlingsstart som omfattar fysiska och psykologiska bedömningar för att fastställa ett funktionellt utgångsstatus, identifiera funktionsnedsättningar och erbjuda målriktade åtgärder för att förbättra patientens hälsa och minska förekomsten och svårighetsgraden av komplikationer. Prehabilitering behöver vara individanpassad och utgå från patientens behov och resurser, se Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering

Det finns ett växande vetenskapligt stöd för interventioner till nydiagnostiserade cancerpatienter inför behandlingsstart, för att optimera deras hälsa och sjukdomsprognos. Studier tyder på att ett multimodalt förhållningssätt med både fysiska och psykologiska interventioner kan vara mer effektivt än enbart det ena eller det andra, men mer forskning behövs för att utvärdera vilka som är de mest effektiva prehabiliteringsinterventionerna och kombinationerna [268-271].

16.3.3 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

Det team som ansvarar för patientens cancervård ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialistkompetens inom rehabilitering, exempelvis arbetsterapeut, rehabkoordinator, dietist, fysioterapeut, kurator, psykolog och sexolog. Även andra professioner såsom sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

Cancerrehabiliteringens organisering varierar mellan regionerna. För rådgivning kan den behandlande läkaren och kontaktsjuksköterskan exempelvis vända sig till Regionalt centrum för cancerrehabilitering i den egna regionen eller, om detta saknas, kan annan region kontaktas för råd eller remiss för öppenvård.

REMISSVERSION

16.3.4 Bedömningsinstrument

Strukturerade och återkommande behovsbedömningar är grunden i rehabiliteringsprocessen. Centrala delar är bedömningsinstrument och själva bedömningssamtalet som används för att, tillsammans med patienten, kartlägga patientens behov och komma överens om en gemensam planering. Följande bedömningsinstrument kan användas vid kartläggning, behovsbedömning och samtal: Hälsoskattning (f.d. Hälsoskattning för cancerrehabilitering) och Hantering av ångest (f.d. Distresstermometern).

REMISSVERSION

KAPITEL 17

Uppföljning

17.1 Mål med uppföljningen

Uppföljningen har två huvudsakliga syften: att tidigt upptäcka behandlingsbara återfall och tillse patientens behov av rehabilitering, inklusive konsekvenser av seneffekter och långvariga komplikationer efter behandling eller av cancersjukdom.

Övergången från aktiv behandling till uppföljning ska vara väl definierad och markeras med ett eller flera samtal där patienten får en individuellt anpassad uppföljningsplan muntligt samt vid behov skriftligt.

Uppföljningsplanen bör innehålla:

- en översikt över de kommande årens återfallskontroller, inklusive datum för den första kontrollen alternativt ett tydliggörande av när och hur patienten kommer att få tid till den
- information om hur seneffekter och långvariga komplikationer efter cancersjukdom ska identifieras
- information om hur rehabiliteringsbehov ska identifieras, samt vid behov, en plan för rehabiliteringsinsatser
- information om vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- en tydlig ansvarsfördelning om vem som ansvarar för till exempel sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och liknande, där även patientens eget ansvar framgår
- information om att Min vårdplan uppdateras genom att uppföljningskapitlet i den aktiveras.

REMISSVERSION

17.2 Identifiering av rehabiliteringsbehov

En strukturerad identifiering av rehabiliteringsbehov ska göras vid övergången från behandling till uppföljning. Identifieringen ska göras enligt det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering, vilket bland annat innebär användning av validerade skattningsinstrument och en dokumenterad rehabiliteringsplan, om behov av rehabilitering har identifierats och bedömts.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- identifierade rehabiliteringsbehov
- planerade insatser och vem som är ansvarig för att insatserna genomförs och följs upp
- patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsåtgärder
- målet med rehabiliteringen
- vilka seneffekter och komplikationer som särskilt ska uppmärksammas
- vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- nästa avstämning.

Följande rehabiliteringsbehov, biverkningar och sena komplikationer bör särskilt uppmärksammas för patientgruppen:

- lymfödem när lymfkörteldiagnostik och strålbehandling ingått i behandlingen.

17.3 Bakgrund och evidensläge för föreslagna uppföljningsintervall

Forskningen under det senaste decenniet har visat att livmodercancer består av flera olika molekylära subgrupper som har betydelse för prognos, återfallsrisk och mönster för återkommande sjukdom. De fyra huvudgrupperna enligt de europeiska riktlinjerna (ESGO–ESTRO–ESP 2020 [81]; är **POLE-mutation**, **dMMR/MSI-H**, **NSMP** och **p53-abnormal**.

Resultat från flera studier [272-278] visar att risken för återfall samt i vilken form det inträffar skiljer sig åt mellan dessa molekylära undergrupper:

- **POLE-mutation** innebär en mycket låg risk för återfall. När återfall förekommer är de oftast fjärrmetastaser snarare än lokala återfall, och risken bedöms vara kopplad till andra faktorer än själva POLE-mutationerna.

- **DMMR/MSI-H** innebär ökad risk för återfall även hos patienter som annars bedöms som lågrisk. Återfall sker ofta i vagina, men även regionala och fjärrmetastatiska återfall förekommer.

- **NSMP** har en återfallsrisk som liknar den för dMMR och uppvisar en blandning av lokala och regionala återfall och fjärråterfall utan ett enhetligt mönster. Risken för återfall i denna grupp skiljer sig åt beroende på om tumören är positiv eller negativ för ER; majoriteten är ER-positiva och de har en mycket god prognos.

REMISSVERSION

- **p53-abnormal** innebär den högsta återfallsrisken och återfallen kan ske både lokalt, regionalt och på avstånd, vilket speglar den mer aggressiva tumörbiologin.

Sammantaget visar tillgängliga data att de flesta återfallen sker inom de första 1–2 åren efter avslutad behandling, med en mediantid till återfall på ungefär 16 månader [275, 277].

17.4 Metod för att upptäcka återfall

De flesta studier som finns tillgängliga är retrospektiva och baserade på registerdata. Det finns därför ett behov av mer högkvalitativ forskning för att utvärdera **effektiva metoder för tidig upptäckt av återfall**, inklusive bilddiagnostik (t.ex. DT) och användning av **biomarkörer.**

Rekommendationen för uppföljning har under lång tid vilat på ett svagt vetenskapligt underlag. Behovet av ny evidens är därmed stort. Vårdprogramsgruppen för livmodercancer planerar därför, samtidigt som nya riktlinjer för uppföljning införs utifrån den nya klassificeringen, att kvinnor som behandlats för livmodercancer kan delta i en nationell studie med syfte att anpassa uppföljningen utifrån det nya molekylära kunskapsläget och individuella behov.

17.5 Självrapportering av symtom

Patienten informeras om att vara uppmärksam på följande symtom efter cancerbehandling och eventuell risk för återfall samt att höra av sig till kontaktsjuksköterskan om de uppkommer under uppföljningstiden:

- vaginal blödning
- nytillkommen oklar buksmärta, illamående och kräkning
- palpabel knöl
- ihållande sjukdomskänsla
- svullnad i buk, underliv eller ben.

REMISSVERSION

17.6 Uppföljning livmoderkroppscancer

Tabell 4. Uppföljningen baseras på risk för återfall och kategoriseras enligt följande tabell*:

FIGO-stadium		Molekylär klassifikation				
		POLE	dMMR/MSI-H	NSMP Låggradig endometrioid + ER-pos	NSMP högrisk histologi** eller ER-neg	P53-abnormal
FIGO I	IA utan invasion	LÅG	LÅG	LÅG	LÅG	LÅG vid IC
	< 50 %	LÅG	LÅG	LÅG	HÖG	HÖG
	> 50 %	LÅG	INTERMEDIÄR	INTERMEDIÄR	HÖG	HÖG
FIGO II	Ingen/fokal LVSI	LÅG	INTERMEDIÄR	INTERMEDIÄR	HÖG	HÖG
	Extensiv LVSI	LÅG	INTERMEDIÄR	INTERMEDIÄR	HÖG	HÖG
FIGO III	IIIA	X	HÖG	HÖG	HÖG	HÖG
	IIIB	X	HÖG	HÖG	HÖG	HÖG
	IIIC	X	HÖG	HÖG	HÖG	HÖG
	IV					
Oklar riskgradering		X				

*Reviderat enligt ESGO-ESTRO-ESP 2025.

**Högrisk är höggradig endometrioid eller icke endometrioid histologi.

Tabell 5. Låg risk för återfall

Intervall	Åtgärd 1 Postoperativ kontroll Gynekologisk undersökning	Åtgärd 2 Skriftlig information om patientstyrd uppföljning	Åtgärd 3 Telefonkontakt med kontaktsjuk-sköterska	Identifiering rehabiliterings-behov
Efter 1–6 månader	X	X	X	X

REMISSVERSION

Tabell 6. Intermediär risk för återfall

Intervall	Åtgärd 1 Postoperativ kontroll Gynekologisk undersökning	Åtgärd 2 Gynekologisk undersökning	Åtgärd 3	Identifiering rehabiliterings-behov
Efter 2–4 månader	X			X
Var 6:e månad i 3 år		X		X

Tabell 7. Hög risk för återfall

Intervall	Åtgärd 1 Postoperativ kontroll Gynekologisk undersökning	Åtgärd 2 Gynekologisk undersökning	Åtgärd 3 DT vid behov	Identifiering rehabiliterings-behov
Efter 2–4 månader	X			X
Var 4–6:e månad i 5 år		X	X	X

17.7 Avslut av uppföljning efter cancerbehandling

När uppföljningen avslutas ska den ansvariga enheten ha ett avslutande samtal med patienten. Patienten ska få en sammanfattning av sin diagnos och behandling inklusive egenvårdsråd, risker och eventuella kvarstående behov. Vid behov ska en aktiv överlämning ske till annan vårdgivare, till exempel primärvården. Det ska framgå vart patienten ska vända sig om nya symtom och/eller rehabiliteringsbehov uppstår. Min vårdplan avslutas i samråd med patienten. Om en aktiv överlämning sker till en annan vårdgivare ska Min vårdplan inte avslutas utan lämnas över.

REMISSVERSION

17.8 Menopausal hormonbehandling (MHT)

Rekommendation:

- Prospektiva randomiserade studier av MHT-behandling efter livmoderkroppscancer saknas, men data från ett flertal kohortstudier talar emot att MHT ökar risken för återfall. Eventuell riskökning hos kvinnor med avancerat stadium är bristfälligt studerad.
- Kort- och långtidskonsekvenser med tidig menopaus är väl kända.
- Kvinnor ≤ 45 år som genomgått SOEB bör erbjudas systemisk östrogenbehandling upp till genomsnittlig menopausålder (50 år).
- Kvinnor > 45 år med menopausrelaterade besvär, utan tecken på resttumör efter primärbehandling, kan erbjudas systemisk östrogenbehandling upp till genomsnittlig menopausålder.
- För kvinnor med avancerat stadium eller palliativ behandling får individuellt ställningstagande tas med beaktande av ålder och symtom.
- Vaginal östrogenbehandling kan erbjudas alla kvinnor med urogenitala symtom.
- Kvinnor som passerat menopausålder kan rekommenderas MHT vid uttalade klimakteriebesvär, men låg dos och kort behandlingstid bör eftersträvas.

I Sverige är cirka 5 % av kvinnor som behandlas för livmoderkroppscancer ≤ 50 år och knappt 1 % under 40 år [160].

Standardkirurgi vid livmoderkroppscancer inkluderar SOEB, som för premenopausala kvinnor innebär en hög risk för klimakteriella besvär som kan påverka livskvaliteten. Obehandlad tidig menopaus (före 45 års ålder) ökar risken för osteoporos, hjärt- och kärlsjukdom och kognitiv påverkan [279, 280]. Studier indicerar även förkortad livslängd för kvinnor med kirurgisk menopaus före 40 års ålder. Socialstyrelsens riktlinjer från 2025 rekommenderas MHT till kvinnor under 45 år som genomgått menopaus, med eller utan klimakteriebesvär [281].

Det har funnits en tveksamhet till att erbjuda MHT till kvinnor som behandlats för livmoderkroppscancer på grund av en förmodad ökning av risken för återfall eftersom livmoderkroppscancer i en del fall är östrogenberoende. En rad retrospektiva studier och fall–kontroll-studier har dock inte har kunnat påvisa någon ökad risk för återfall vid MHT-behandling [282-284]. Den enda randomiserade studie om systemisk MHT efter livmoderkroppscancerbehandling som finns, publicerad 2006, avslutades i förtid på grund av svårigheter att rekrytera patienter. Studien gav emellertid inga hållpunkter för att MHT ökade risken för återfall eller död i sjukdomen [285].

REMISSVERSION

Trots de kända kort- och långtidskonsekvenserna med tidig, iatrogen menopaus, och avsaknaden av studier som påvisar ökad risk för återfall, visar en nypublicerad svensk populationsbaserad studie att nästan hälften av kvinnor < 45 år med lågrisk endometriecancer inte hade genomgått ovariesparande kirurgi eller blivit förskrivna MHT (manuskript).

REMISSVERSION

KAPITEL 18

Underlag för nivåstrukturering

Ett gynekologiskt cancercentrum, med certifierade gynekologiska tumörkirurger och specialister i gynekologisk onkologi i nära samarbete med patologer som är specialiserade i gynekologisk patologi och specialiserade bild- och funktionsmedicinare (definierat i tabell 5, nedan), bör ge behandlings-rekommendationer i alla fall av livmoderkroppscancer. Vid mer komplicerade fall bör behandling ges i nära samråd mellan behandlande sjukhus och gynekologiskt cancercentrum.

Ett gynekologisk cancercentrum har ansvar för att optimera omhändertagandet, vidareutveckla vården och bedriva forskning. Ett sådant centrum bör ha ett etablerat samarbete med andra specialiserade kirurger inom kolorektal, urologi, lever eller motsvarande.

Närhet till annan specialiserad personal såsom arbetsterapeuter, dietister, fysioterapeuter, kuratorer, undersköterskor och sjuksköterskor är också nödvändig. Dessa 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, eftersom kommunikation 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 ha patientens välbefinnande i fokus och som gemensamt mål.

Utbildning av tilltänkta gynekologiska tumörkirurger och gynonkologer bör finnas enligt de nationella rekommendationerna. Tumörkirurger och gynonkologer bör delta aktivt i utformningen av regionala och nationella vårdprogram, i det svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer och vid internationella möten, dialoger och kongresser.

REMISSVERSION

18.1 Implementering och centralisering av kirurgi vid livmoderkroppscancer

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

Resultaten bör följas avseende detektionsgrad för portvaktskörtlar samt den faktiskt erhållna och förväntade frekvensen av körtelmetastasering. Frekvensen av intra- och postoperativa komplikationer som är 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 en likvärdig högkvalitativ vård som mål.

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

Tabellen visar de minimikriterier som ett gynekologiskt cancercentrum bör uppfylla, och som rekommenderas för nivåstrukturering inom gynekologisk cancer inkluderande livmoderkroppscancer.

REMISSVERSION

Tabell 8. Minimikriterier

Kriterier	Struktur	Processer	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 gyncancerprocessen (hemsjukvård-länssjukhus-universitetssjukhus) Öppenvårdssamarbete Multidisciplinära operationer Bakjourskompetent gyntumörkirurg i tjänstårets alla vardagar	INCA-registrering i alla gyncancer-register med god täckningsgrad Följsamhet till nationella vårdprogram Europeisk standard på vårdresultat
Kompetens, utbildning, fortbildning	Minimum 2 seniora läkare på enheten med gyn. tumörkirurgisk kompetens samt 2 seniora gynonkologer 2 gyn. tumörkirurger och 2 gynonkologer i tjänst varje vecka året runt Subutbildningsmöjlighet Kontinuerlig vidareutbildning	Deltagande i vårdprogramsarbete lokalt, regionalt och nationellt Deltagande i INCA-arbetet lokalt och nationellt Ev. kursarrangör Certifierat utbildningscenter för tumörkirurgi och gynekologisk onkologi	Utbildning av nya subspecialister i gynekologisk tumörkirurgi med cancervård Utbildning av nya gynonkologer 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

REMISS

KAPITEL 19

Kvalitetsregister

19.1 Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer

Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer består av olika delregister för de gynekologiska cancersjukdomarna på INCA-plattformen. Delregistret för corpuscancer inkluderar livmoderkroppscancer och sarkom i livmodern och det startades 2010-01-01. Ytterligare information kan man få via RCC:s webbplats.

När ett nytt fall anmäls i registret, i första hand via RCC:s webbplats eller 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. Ansvarig rapportör 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).

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.

REMISSVERSION

Det finns 10 formulär :

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

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

19.2 Cancerregistret

Det svenska cancerregistret startade redan 1958. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård som forskning. Cancerregistret är inrättat enligt lag och samtliga vårdgivare är skyldiga att rapportera till cancerregistret (se Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd HSLF-FS 2016:7 och HSLF-FS 2023:36). I föreskrifterna beskrivs vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattar det även förstadier till cancer, misstänkta cancerfall och vissa benigna tumörformer.

Canceranmälan ska skickas till Regionalt cancercentrum (RCC) i respektive sjukvårdsregion så snart diagnosen är ställd och uppgifterna för en anmälan finns tillgängliga. RCC kodar och vidarebefordrar uppgifterna till Socialstyrelsen. Om anmälan görs till kvalitetsregistret behövs ingen separat anmälan till cancerregistret.

Sedan 2024 behöver klinikerna inte längre göra en anmälan till cancerregistret för epiteliala in situ-tumörer. Canceranmälan för dessa typer av tumörer görs endast från patologilaboratoriet.

För ytterligare information, se sidan Cancerregistret vid Socialstyrelsen på RCC:s webbplats.

19.3 Svenska palliativregistret

Svenska palliativregistret är ett nationellt kvalitetsregister där vårdgivare registrerar hur vården av en person i livets slutskede var, i syfte att förbättra

REMISSVERSION

den palliativa vården. Vårdpersonal besvarar en enkät med cirka 30 frågor som handlar om hur vården var sista veckan i livet.

Mer information finns på Svenska palliativregistrets webbplats.

REMISSVERSION

KAPITEL 20

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Tabell 9. Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Kvalitetsindikatorer	Målnivå
Täckningsgrad anmälan mot cancerregistret; 12 mån från diagnos	Medel ≥ 80 % Hög ≥ 90 %
Ifyllnadsgrad övriga ”alla behandlingsflikar, dvs. till och med efter primärbehandling”; 12 mån från diagnos	Medel ≥ 75 % Hög ≥ 90 %
Relativ 5-årsöverlevnad vid cancersjukdom	≥ 85 %
Andel inom 32 dagar från diagnosdatum till operation	> 80 %
Andel som blir behandlade enligt nationellt vårdprogram	> 85 %
Andel som avlidit inom 30 dagar efter kirurgisk behandling	< 1 %
Andel opererade med minimalinvasiv teknik	Medel 75 % Hög > 80 %
Andel som genomgått portvaktskörteldiagnostik	> 75 %
Andel patienter med postoperativ komplikation ≥ Clavien-Dindo 3 (30-dagar postoperativt)	≤ 5 %
Tillgång till kontaktsjuksköterska	100 %
Tillgång till skriftlig individuell vårdplan (MVP)	80 %

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. 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.
3. 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.
4. 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.
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. 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.
11. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. J Natl Cancer Inst. 1999;91(13):1131-7.
12. 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.
13. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, Kerbrat P, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. PLoS One. 2013;8(11):e78016.

REMISVERSION

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. 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.
16. 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.
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. 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.
20. 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.
21. Lu KH. Hereditary gynecologic cancers: differential diagnosis, surveillance, management and surgical prophylaxis. Fam Cancer. 2008;7(1):53-8.
22. Deshpande M, Romanski PA, Rosenwaks Z, Gerhardt J. Gynecological Cancers Caused by Deficient Mismatch Repair and Microsatellite Instability. Cancers (Basel). 2020;12(11).
23. Post CCB, Stelloo E, Smit V, Ruano D, Tops CM, Vermij L, et al. Prevalence and Prognosis of Lynch Syndrome and Sporadic Mismatch Repair Deficiency in Endometrial Cancer. J Natl Cancer Inst. 2021;113(9):1212-20.
24. 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.
25. 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.
26. 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.

REMISSVERSION

27. 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.
28. Yehia L, Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. GeneReviews(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.

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. Lacey JV, Jr., Sherman ME, Rush BB, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(5):788-92.
37. Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. American journal of obstetrics and gynecology. 2015;213(4):469-78.

REMISSVERSION

38. Hawez T, Bollino M, Lönnerfors C, Persson J. Endometrial Intraepithelial Neoplasia, Concurrent Endometrial Cancer and Risk for Pelvic Sentinel Node Metastases. Cancers (Basel). 2024;16(24).
39. Nahshon C, Leitao MM, Jr., Lavie O, Schmidt M, Younes G, Ostrovsky L, et al. Surgical nodal assessment for endometrial hyperplasia - A meta-analysis and systematic review. Gynecologic oncology. 2024;188:140-6.
40. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ, 2nd, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer. 2006;106(4):812-9.
41. Vieira-Serna S, Peralta J, Viveros-Carreño D, Rodriguez J, Feliciano-Alfonso JE, Pareja R. Sentinel lymph node assessment in patients with atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2024;34(1):66-72.
42. de Rijk SR, Steenbergen ME, Nieboer TE, Coppus SF. Atypical Endometrial Polyps and Concurrent Endometrial Cancer: A Systematic Review. Obstet Gynecol. 2016;128(3):519-25.
43. Van Den Bosch T, Verbakel JY, Valentin L, Wynants L, De Cock B, Pascual MA, et al. Typical ultrasound features of various endometrial pathologies described using International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with abnormal uterine bleeding. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021;57(1):164-72.
44. Alnemr AA, Harb OA, Atia H. The efficacy of the levonorgestrel intrauterine system versus oral megestrol acetate in treating atypical endometrial hyperplasia: a superior randomized controlled trial. Journal of gynecologic oncology. 2024;35(5):e62.
45. WHO Classification of tumors IARC. Female genital tumors 5 ed: WHO; 2020.
46. Ronsini C, Reino A, Molitierno R, Vastarella MG, La Mantia E, De Franciscis P. Critical Overview of Serous Endometrial Intraepithelial Cancer Treatment: Systematic Review of Adjuvant Options. Life (Basel). 2023;13(7).
47. Pathiraja P, Dhar S, Haldar K. Serous endometrial intraepithelial carcinoma: a case series and literature review. Cancer Manag Res. 2013;5:117-22.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Alfhaily F, Ewies AA. The first-line investigation of postmenopausal bleeding: transvaginal ultrasound scanning and endometrial biopsy may

REMISSVERSION

be enough. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2009;19(5):892-5.
52. 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.
53. Lacey JV, Jr., Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. Maturitas. 2009;63(1):39-44.
54. 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.
55. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. Gynecologic oncology. 2000;76(3):287-90.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Epstein E, Blomqvist L. Imaging in endometrial cancer. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2014;28(5):721-39.
60. 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.
61. 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.
62. Nougaret S, Sala E, Lakhman Y, Sadowski E, Venkatesan AM, Rockall A, et al. Updated ESUR Guidelines for Endometrial Cancer: integrating MRI with the 2023 FIGO Staging Revolution. Eur Radiol. 2026;36(1):1-16.
63. 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.

REMISSVERSION

64. 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.
65. Palmér M, Åkesson Å, Marcickiewicz J, Blank E, Hogström L, Torle M, et al. Accuracy of transvaginal ultrasound versus MRI in the PreOperative Diagnostics of low-grade Endometrial Cancer (PODEC) study: a prospective multicentre study. Clinical radiology. 2023;78(1):70-9.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Barwick TD, Rockall AG, Barton DP, Sohaib SA. Imaging of endometrial adenocarcinoma. Clinical radiology. 2006;61(7):545-55.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Elsholtz FHJ, Asbach P, Haas M, Becker M, Beets-Tan RGH, Thoeny HC, et al. Introducing the Node Reporting and Data System 1.0 (Node-RADS): a concept for standardized assessment of lymph nodes in cancer. Eur Radiol. 2021;31(8):6116-24.
75. 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.

REMISSVERSION

76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2021;31(1):12-39.
82. 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.
83. Lithner M, Zilling T. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery?: Vård i Norden; 1998.
84. 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.
85. Burg LC, Hengeveld EM, In 't Hout J, Bulten J, Bult P, Zusterzeel PLM. Ultrastaging methods of sentinel lymph nodes in endometrial cancer - a systematic review. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2021;31(5):744-53.
86. 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.
87. 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.

REMISSVERSION

88. Chiang S, Soslow RA. Updates in diagnostic immunohistochemistry in endometrial carcinoma. Seminars in diagnostic pathology. 2014;31(3):205-15.
89. 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.
90. Malpica A. How to approach the many faces of endometrioid carcinoma. Mod Pathol. 2016;29 Suppl 1:S29-44.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature. 2013;497(7447):67-73.
95. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giornelli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(9):860-77.
96. Vermij L, Jobsen JJ, León-Castillo A, Brinkhuis M, Roothaan S, Powell ME, et al. Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry. Br J Cancer. 2023;128(7):1360-8.
97. Marchetti M, Vezzaro T, Carollo M, Facchetti E, Masatti L, Xhindoli L, et al. The challenge of molecular stratification in No Specific Molecular Profile endometrial cancer. Gynecologic oncology. 2025;200:145-54.
98. Grevenkamp F, Kommoss F, Kommoss F, Lax S, Fend F, Wallwiener D, et al. Second Opinion Expert Pathology in Endometrial Cancer: Potential Clinical Implications. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2017;27(2):289-96.
99. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009;105(2):103-4.
100. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. Int J Gynaecol Obstet. 2023;162(2):383-94.

REMISSVERSION

101. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. Annals of surgical oncology. 2018;25(7):1783-5.
102. Schwameis R, Fanfani F, Ebner C, Zimmermann N, Peters I, Nero C, et al. Verification of the prognostic precision of the new 2023 FIGO staging system in endometrial cancer patients - An international pooled analysis of three ESGO accredited centres. European journal of cancer. 2023;193:113317.
103. Matsuo K, Klar M, Song BB, Roman LD, Wright JD. Validation of the 2023 FIGO staging schema for advanced endometrial cancer. European journal of cancer. 2023;193:113316.
104. Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, Colombo N, Creutzberg CL, Ledermann J, et al. ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. Lancet Oncol. 2025;26(8):e423-e35.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. Kennard JA, Stephens AJ, Ahmad S, Zhu X, Singh C, McKenzie ND, et al. Sentinel lymph nodes (SLN) in endometrial cancer: The

REVISED VERSION

relationship between primary tumor histology, SLN metastasis size, and non-sentinel node metastasis. Gynecologic oncology. 2019;154(1):53-9.
113. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, Sandadi S, Lilja JF, Escobar PF, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2018;19(10):1394-403.
114. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. Lancet Oncol. 2017;18(3):384-92.
115. 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.
116. 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.
117. Helgers RJA, Winkens B, Slangen BFM, Werner HMJ. Lymphedema and Post-Operative Complications after Sentinel Lymph Node Biopsy versus Lymphadenectomy in Endometrial Carcinomas-A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2020;10(1).
118. 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.
119. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(33):3841-50.
120. Capozzi VA, Scarpelli E, De Finis A, Rotondella I, Scebba D, Gallinelli A, et al. Optimal Management for Stage IVB Endometrial Cancer: A Systematic Review. Cancers (Basel). 2023;15(21).
121. Beck-Mannagetta J, Muss W. [Rhabdomyosarcoma of the mouth. Clinical and electron microscopy findings]. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir. 1986;10(6):444-8.
122. 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-.
123. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in

REMISSVERSION

endometrial cancer--results from two randomised studies. European journal of cancer. 2010;46(13):2422-31.
124. 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.
125. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2019;380(24):2317-26.
126. Matei DE, Enserro DM, Randall ME, Mutch D, Small W, DiSilvestro PA, et al. Long-Term Follow-Up and Overall Survival in NRG258, a Randomized Phase III Trial of Chemoradiation Versus Chemotherapy for Locally Advanced Endometrial Carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2025;43(9):1055-60.
127. Cucinella G, Schivardi G, Zhou XC, AlHilli M, Wallace S, Wohlmuth C, et al. Prognostic value of isolated tumor cells in sentinel lymph nodes in low risk endometrial cancer: results from an international multi-institutional study. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2023.
128. Matsuo K, Chen L, Neuman MK, Klar M, Carlson JW, Roman LD, et al. Lymph Node Isolated Tumor Cells in Patients With Endometrial Cancer. JAMA Netw Open. 2024;7(3):e240988.
129. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, Warlam-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011;81(4):e631-8.
130. Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens L, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. Br J Cancer. 2018;119(9):1067-74.
131. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileshkin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(29):3388-97.
132. van den Heerik A, Horeweg N, Haverkort MAD, Kuijsters N, Kommoss S, Koppe FLA, et al. Molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer (PORTEC-4a): results of a randomised, open-label, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2026;27(1):23-35.
133. Leon-Castillo A, Horeweg N, Peters EEM, Rutten T, Ter Haar N, Smit V, et al. Prognostic relevance of the molecular classification in high-grade endometrial cancer for patients staged by lymphadenectomy and without adjuvant treatment. Gynecologic oncology. 2022;164(3):577-86.

REMISSVERSION

134. 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.
135. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2016;22(16):4215-24.
136. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. Cancer. 2017;123(5):802-13.
137. van Gool IC, Eggink FA, Freeman-Mills L, Stelloo E, Marchi E, de Bruyn M, et al. POLE Proofreading Mutations Elicit an Antitumor Immune Response in Endometrial Cancer. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(14):3347-55.
138. Lindemann K, Kildal W, Kleppe A, Tobin KAR, Pradhan M, Mascialino B, et al. Real-world outcomes in molecular subgroups for patients with advanced or recurrent endometrial cancer treated with platinum-based chemotherapy. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2025;35(5):101618.
139. RAINBO Research Consortium. Refining adjuvant treatment in endometrial cancer based on molecular features: the RAINBO clinical trial program. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2023;33(1):109-17.
140. Kaya M, Schaddelee MCA, Creutzberg CL, Kroep JR, Horeweg N. Efficacy of PD-(L)1 inhibition in the treatment of endometrial cancer across molecular classes: a systematic review and meta-analysis. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2025;35(6):101759.
141. Ambrosini M, Rousseau B, Manca P, Artz O, Marabelle A, André T, et al. Immune checkpoint inhibitors for POLE or POLD1 proofreading-deficient metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2024;35(7):643-55.
142. Garmezy B, Gheeya J, Lin HY, Huang Y, Kim T, Jiang X, et al. Clinical and Molecular Characterization of POLE Mutations as Predictive Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Cancers. JCO Precis Oncol. 2022;6:e2100267.
143. Post CCB, de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): 10-year clinical outcomes and post-hoc analysis by molecular classification from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2025;26(10):1370-81.
144. Merck. Update on Phase 3 KEYNOTE-B21 Trial Evaluating KEYTRUDA® (pembrolizumab) Plus Chemotherapy, With or

REMISSVERSION

Without Radiotherapy, for Patients With Newly Diagnosed, High-Risk Endometrial Cancer After Surgery With Curative Intent 2024 [Available from: https://www.merck.com/news/merck-provides-update-on-phase-3-keynote-b21-trial-evaluating-keytruda-pembrolizumab-plus-chemotherapy-with-or-without-radiotherapy-for-patients-with-newly-diagnosed-high-risk-endometrial-c/.

145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. Nguyen TV, Petereit DG. High-dose-rate brachytherapy for medically inoperable stage I endometrial cancer. Gynecologic oncology. 1998;71(2):196-203.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, 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.
153. 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.
154. 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.

REMISSVERSION

155. 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.
156. 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.
157. Small W, Jr., Bosch WR, Harkenrider MM, Strauss JB, Abu-Rustum N, Albuquerque KV, et al. NRG Oncology/RTOG Consensus Guidelines for Delineation of Clinical Target Volume for Intensity Modulated Pelvic Radiation Therapy in Postoperative Treatment of Endometrial and Cervical Cancer: An Update. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2021;109(2):413-24.
158. 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.
159. 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.
160. Ioannou C, Malmsten C, Ehn P, Holmberg E, Dahm-Kähler P, Stålberg K. Exploring endometrial cancer in premenopausal women-A nationwide PremEnCa cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2026;105(1):195-206.
161. Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, Acien M, Di Spiezio Sardo A, Farrugia M, et al. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2023;33(2):208-22.
162. 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.
163. Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). European journal of cancer. 2013;49(4):868-74.
164. Koskas M, Uzan J, Luton D, Rouzier R, Daraï E. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2014;101(3):785-94.
165. Herrera Cappelletti E, Humann J, Torrejón R, Gambadauro P. Chances of pregnancy and live birth among women undergoing

REMISSVERSION

conservative management of early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2022;28(2):282-95.
166. Ichinose M, Fujimoto A, Osuga Y, Minaguchi T, Kawana K, Yano T, et al. The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2013;23(2):288-93.
167. Zhang Y, Li D, Yan Q, Song X, Tian W, Wang Y, et al. Weight Loss Improves Pregnancy and Livebirth Outcomes in Young Women with Early-Stage Endometrial Cancer and Atypical Hyperplasia. Cancer Manag Res. 2021;13:5711-22.
168. Li M, Guo T, Cui R, Feng Y, Bai H, Zhang Z. Weight control is vital for patients with early-stage endometrial cancer or complex atypical hyperplasia who have received progestin therapy to spare fertility: a systematic review and meta-analysis. Cancer Manag Res. 2019;11:4005-21.
169. Mandelbaum RS, Ciccone MA, Nusbaum DJ, Khoshchehreh M, Purswani H, Morocco EB, et al. Progestin therapy for obese women with complex atypical hyperplasia: levonorgestrel-releasing intrauterine device vs systemic therapy. American journal of obstetrics and gynecology. 2020;223(1):103.e1-.e13.
170. Suzuki Y, Chen L, Hou JY, St Clair CM, Khoury-Collado F, de Meritens AB, et al. Systemic Progestins and Progestin-Releasing Intrauterine Device Therapy for Premenopausal Patients With Endometrial Intraepithelial Neoplasia. Obstet Gynecol. 2023;141(5):979-87.
171. Wei J, Zhang W, Feng L, Gao W. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: A meta-analysis and systematic review. Medicine (Baltimore). 2017;96(37):e8034.
172. Zhang Q, Qi G, Kanis MJ, Dong R, Cui B, Yang X, et al. Comparison among fertility-sparing therapies for well differentiated early-stage endometrial carcinoma and complex atypical hyperplasia. Oncotarget. 2017;8(34):57642-53.
173. Fan Z, Li H, Hu R, Liu Y, Liu X, Gu L. Fertility-Preserving Treatment in Young Women With Grade 1 Presumed Stage IA Endometrial Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2018;28(2):385-93.
174. Management of Endometrial Intraepithelial Neoplasia or Atypical Endometrial Hyperplasia: ACOG Clinical Consensus No. 5. Obstet Gynecol. 2023;142(3):735-44.
175. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. Journal of clinical oncology : official

REMISSVERSION

journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(19):2798-803.
176. Falcone F, Leone Roberti Maggiore U, Di Donato V, Perrone AM, Frigerio L, Bifulco G, et al. Fertility-sparing treatment for intramucous, moderately differentiated, endometrioid endometrial cancer: a Gynecologic Cancer Inter-Group (GCIG) study. Journal of gynecologic oncology. 2020;31(5):e74.
177. 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.
178. 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.
179. Barakat RR, Goldman NA, Patel DA, Venkatraman ES, Curtin JP. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. Gynecologic oncology. 1999;75(1):99-102.
180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. 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

REMISSVERSION

clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(9):2360-4.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R, Novák Z, Black D, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2023;388(23):2145-58.
192. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Hope JM, Musa FB, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2023;388(23):2159-70.
193. Colombo N, Harano K, Hudson E, Galli F, Antill Y, Choi CH, et al. LBA40 Phase III double-blind randomized placebo controlled trial of atezolizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in women with advanced/recurrent endometrial carcinoma. Annals of Oncology. 2023;34:S1281-S2.
194. Westin SN, Moore K, Chon HS, Lee JY, Thomes Pepin J, Sundborg M, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2024;42(3):283-99.
195. Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, Brown J, Mathews C, Press J, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. J Immunother Cancer. 2022;10(1).
196. 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.
197. 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.
198. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2022;40(7):752-61.

REMISSVERSION

199. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2022;386(5):437-48.
200. Lorusso D, Danesi R, Locati LD, Masi G, De Giorgi U, Gadducci A, et al. Optimizing the use of lenvatinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced endometrial carcinoma. Front Oncol. 2022;12:979519.
201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. Radvany P, Maroko PR, Braunwald E. Effects of hypoxemia on the extent of myocardial necrosis after experimental coronary occlusion. Am J Cardiol. 1975;35(6):795-800.
207. Bogliolo S, Cassani C, Dominoni M, Orlandini A, Ferrero S, Iacobone AD, et al. The role of fulvestrant in endometrial cancer. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017;13(5):537-44.
208. Covens AL, Filiaci V, Gersell D, Lutman CV, Bonebrake A, Lee YC. Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic oncology. 2011;120(2):185-8.
209. 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.
210. Rendina GM, Donadio C, Fabri M, Mazzoni P, Nazzicone P. Tamoxifen and medroxyprogesterone therapy for advanced

REMISSVERSION

endometrial carcinoma. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1984;17(4):285-91.
211. 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.
212. Wagner VM, Backes FJ. Do Not Forget about Hormonal Therapy for Recurrent Endometrial Cancer: A Review of Options, Updates, and New Combinations. Cancers (Basel). 2023;15(6).
213. D'Onofrio R, Sperduti I, Piacentini F, Barbolini M, Omarini C, Toss A, et al. Thromboembolism and Adjuvant Endocrine Therapy (AET) in Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer (EBC): Did Treatment Evolution Change Incidence of the Adverse Event? A Meta-Analysis. Clin Breast Cancer. 2023;23(8):e534-e41.
214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. 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.
218. 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.
219. 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.
220. Mirza MR, Bjørge L, Marmé F, Christensen RD, Gil-Martin M, Auranen A, et al. Palbociclib plus letrozole in estrogen receptor-positive advanced/recurrent endometrial cancer: Double-blind placebo-controlled randomized phase II ENGOT-EN3/PALEO trial. Gynecologic oncology. 2025;192:128-36.

REVISED VERSION

221. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2020;26(15):3928-35.
222. 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.
223. 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.
224. Dun L, Xian-Yi W, Xiao-Ying J. Effects of Moderate-To-Vigorous Physical Activity on Cancer-Related Fatigue in Patients with Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Med Res. 2020;51(2):173-9.
225. Halemani K, Issac A, Mishra P, Mathias E. The Impact of Exercise on Fatigue among Patients Undergoing Adjuvant Radiation Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. J Caring Sci. 2022;11(1):46-55.
226. Ma Y, He B, Jiang M, Yang Y, Wang C, Huang C, et al. Prevalence and risk factors of cancer-related fatigue: A systematic review and meta-analysis. Int J Nurs Stud. 2020;111:103707.
227. Reverte-Pagola G, Sánchez-Trigo H, Saxton J, Sañudo B. Supervised and Non-Supervised Exercise Programs for the Management of Cancer-Related Fatigue in Women with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2022;14(14).
228. Dunberger G, Lindquist H, Waldenström AC, Nyberg T, Steineck G, Åvall-Lundqvist E. Lower limb lymphedema in gynecological cancer survivors--effect on daily life functioning. Support Care Cancer. 2013;21(11):3063-70.
229. Beesley V, Janda M, Eakin E, Obermair A, Battistutta D. Lymphedema after gynecological cancer treatment : prevalence, correlates, and supportive care needs. Cancer. 2007;109(12):2607-14.
230. Starrs AM, Ezeh AC, Barker G, Basu A, Bertrand JT, Blum R, et al. Accelerate progress-sexual and reproductive health and rights for all: report of the Guttmacher-Lancet Commission. Lancet. 2018;391(10140):2642-92.
231. Paulsen A, Vistad I, Fegran L. Gynecological cancer survivors' experiences with sexual health communication in nurse-led follow-up consultations. Acta Obstet Gynecol Scand. 2024;103(3):551-60.
232. Bodurka DC, Sun CC. Sexual function after gynecologic cancer. Obstet Gynecol Clin North Am. 2006;33(4):621-30, ix.
233. Wiggins DL, Wood R, Granai CO, Dizon DS. Sex, intimacy, and the gynecologic oncologists: survey results of the New England Association of Gynecologic Oncologists (NEAGO). J Psychosoc Oncol. 2007;25(4):61-70.

REVISIONSVERSION

234. Philp S, Mellon A, Barnett C, D'Abrew N, White K. The road less travelled: Australian women's experiences with vulval cancer. Eur J Cancer Care (Engl). 2017;26(1).
235. Katz A, Agrawal LS, Sirohi B. Sexuality After Cancer as an Unmet Need: Addressing Disparities, Achieving Equality. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2022;42:1-7.
236. Schover LR. Sexual quality of life in men and women after cancer. Climacteric. 2019;22(6):553-7.
237. Rasmusson E-M, Thomé B. Women's Wishes and Need for Knowledge Concerning Sexuality and Relationships in Connection with Gynecological Cancer Disease. Sexuality and disability. 2008;26(4):207-18.
238. Tuncer M, Oskay Ü Y. Sexual Counseling with the PLISSIT Model: A Systematic Review. J Sex Marital Ther. 2022;48(3):309-18.
239. Katz A. The sounds of silence: sexuality information for cancer patients. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(1):238-41.
240. Quinn C, Happell B. Getting BETTER: breaking the ice and warming to the inclusion of sexuality in mental health nursing care. Int J Ment Health Nurs. 2012;21(2):154-62.
241. Hofsjö A, Bergmark K, Blomgren B, Jahren H, Bohm-Starke N. Radiotherapy for cervical cancer - impact on the vaginal epithelium and sexual function. Acta Oncol. 2018;57(3):338-45.
242. Stinesen Kollberg K, Waldenström AC, Bergmark K, Dunberger G, Rossander A, Wilderäng U, et al. Reduced vaginal elasticity, reduced lubrication, and deep and superficial dyspareunia in irradiated gynecological cancer survivors. Acta Oncol. 2015;54(5):772-9.
243. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, et al. Assessment of pain. British journal of anaesthesia. 2008;101(1):17-24.
244. Oppedal K, Møller AM, Pedersen B, Tønnesen H. Preoperative alcohol cessation prior to elective surgery. The Cochrane database of systematic reviews. 2012(7):Cd008343.
245. Wong J, Lam DP, Abrishami A, Chan MT, Chung F. Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. Can J Anaesth. 2012;59(3):268-79.
246. Granger C, Cavalheri V. Preoperative exercise training for people with non-small cell lung cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2022;9(9):Cd012020.
247. Hughes MJ, Hackney RJ, Lamb PJ, Wigmore SJ, Christopher Deans DA, Skipworth RJE. Prehabilitation Before Major Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. World journal of surgery. 2019;43(7):1661-8.
248. Michael CM, Lehrer EJ, Schmitz KH, Zaorsky NG. Prehabilitation exercise therapy for cancer: A systematic review and meta-analysis. Cancer Med. 2021;10(13):4195-205.
249. Piraux E, Caty G, Reychler G. Effects of preoperative combined aerobic and resistance exercise training in cancer patients undergoing

REMISSVERSION

tumour resection surgery: A systematic review of randomised trials. Surg Oncol. 2018;27(3):584-94.
250. Steffens D, Beckenkamp PR, Hancock M, Solomon M, Young J. Preoperative exercise halves the postoperative complication rate in patients with lung cancer: a systematic review of the effect of exercise on complications, length of stay and quality of life in patients with cancer. Br J Sports Med. 2018;52(5):344.
251. Del Bianco N, Borsati A, Toniolo L, Ciurnielli C, Belluomini L, Insolda J, et al. What is the role of physical exercise in the era of cancer prehabilitation? A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2024;198:104350.
252. Falandry C, Fauvet R, Alfonsi P, Foulon A, Texier C, Bourdel N, et al. Combining prehabilitation with enhanced recovery programs in gynecological surgery. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2022;51(5):102376.
253. Wijk L, Udumyan R, Pache B, Altman AD, Williams LL, Elias KM, et al. International validation of Enhanced Recovery After Surgery Society guidelines on enhanced recovery for gynecologic surgery. American journal of obstetrics and gynecology. 2019;221(3):237.e1-.e11.
254. Jayde V, Boughton M, Blomfield P. The experience of chemotherapy-induced alopecia for Australian women with ovarian cancer. Eur J Cancer Care (Engl). 2013;22(4):503-12.
255. Warr D. Prognostic factors for chemotherapy induced nausea and vomiting. Eur J Pharmacol. 2014;722:192-6.
256. 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.
257. 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.
258. Vega JN, Dumas J, Newhouse PA. Self-reported chemotherapy-related cognitive impairment compared with cognitive complaints following menopause. Psychooncology. 2018;27(9):2198-205.
259. 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.
260. Farr KP, Safwat A. Palmar-plantar erythrodysesthesia associated with chemotherapy and its treatment. Case Rep Oncol. 2011;4(1):229-35.
261. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2020;126(19):4423-31.
262. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Saunders DP, Mank AP, Zadik Y, et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology

REMISSVERSION

(MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Support Care Cancer. 2015;23(1):223-36.
263. 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.
264. Molassiotis A, Fernández-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. Ann Oncol. 2005;16(4):655-63.
265. Wode K, Henriksson R, Sharp L, Stoltenberg A, Hök Nordberg J. Cancer patients' use of complementary and alternative medicine in Sweden: a cross-sectional study. BMC Complement Altern Med. 2019;19(1):62.
266. Malekzadeh F, et al. Naturläkemedel och hormonpreparat - potentiell risk för bröstcancerpatienter 2005:102.
267. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. . Läkartidningen. 2005:102.
268. Molenaar CJL, Papen-Botterhuis NE, Herrle F, Slooter GD. Prehabilitation, making patients fit for surgery - a new frontier in perioperative care. Innov Surg Sci. 2019;4(4):132-8.
269. Tew GA, Ayyash R, Durrand J, Danjoux GR. Clinical guideline and recommendations on pre-operative exercise training in patients awaiting major non-cardiac surgery. Anaesthesia. 2018;73(6):750-68.
270. Wang R, Yao C, Hung SH, Meyers L, Sutherland JM, Karimuddin A, et al. Preparing for colorectal surgery: a qualitative study of experiences and preferences of patients in Western Canada. BMC Health Serv Res. 2022;22(1):730.
271. Waterland JL, McCourt O, Edbrooke L, Granger CL, Ismail H, Riedel B, et al. Efficacy of Prehabilitation Including Exercise on Postoperative Outcomes Following Abdominal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Surg. 2021;8:628848.
272. Backes FJ WC, Goodfellow PJ, et al.,. Mismatch repair deficiency identifies patients with high-risk endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2018;3:538–45. .
273. Moroney MR DK, Wilhite A, et al.,. Molecular characterization of endometrial cancer and impact on outcomes. Gynecol Oncol. 2019;154:398–406. .
274. De Andrade CB MW, Acharya R, et al.,. POLE-mutated endometrial cancers: clinical behavior and outcomes. Int J Gynecol Cancer. 2021:543–50.
275. Siegenthaler F IP, Schmidt AM, et al.,. Molecular subtype-specific recurrence patterns and survival in endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 2022:301–9.
276. Luzarraga Aznar R ea. Molecular subclasses and recurrence risk in endometrial carcinoma: a multicenter study. European journal of cancer. 2024:136–46.
277. Karkia R ea. Timing and pattern of recurrence in molecularly classified early-stage endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2024:62–71.

REMISSVERSION

278. Stelloo E BT, Nout RA, et al.,. Refining prognosis and identifying targetable pathways for endometrial carcinoma. Clin Cancer Res. 2016:4215–24.
279. Georgakis MK, Beskou-Kontou T, Theodoridis I, Skalkidou A, Petridou ET. Surgical menopause in association with cognitive function and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. 2019;106:9-19.
280. Ryan J, Scali J, Carrière I, Amieva H, Rouaud O, Berr C, et al. Impact of a premature menopause on cognitive function in later life. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2014;121(13):1729-39.
281. Socialstyrelsen. Klimakteriebesvär 2025 [Available from: https://www.socialstyrelsen.se/contentassets/61c75ce6689740b78a7f13bb4ebc9744/2025-9-9821.pdf.
282. Cho HW, Ouh YT, Lee JK, Hong JH. Effects of hormone therapy on recurrence in endometrial cancer survivors: a nationwide study using the Korean Health Insurance Review and Assessment Service database. Journal of gynecologic oncology. 2019;30(4):e51.
283. Edey KA, Rundle S, Hickey M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;5(5):Cd008830.
284. Villa P, Bounous VE, Amar ID, Bernardini F, Giorgi M, Attianese D, et al. Hormone Replacement Therapy in Post-Menopause Hormone-Dependent Gynecological Cancer Patients: A Narrative Review. J Clin Med. 2024;13(5).
285. 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.

REMISSVERSION

KAPITEL 22

Vårdprogramsgruppen

22.1 Vårdprogramsgruppens 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 Vårdprogramsgruppens medlemmar

Ordförande: **Karin Stålberg**
Docent, överläkare, gynekologisk kirurgi, kvinnokliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Camilla Sköld
Med.dr, överläkare gynekologisk onkologi, onkologkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Carina Rundström
Kontaktsjuksköterska, regional processledare, gyncancerprocessen, Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland

Constantina Claudia Mateoiu
Med.dr, överläkare gynekologisk patologi, Klinisk patologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

David Lindquist
Docent, överläkare, gynekologisk onkologi, Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Hanna Dahlstrand
Docent, överläkare, onkolog, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Helena Hedström
Med.dr., Överläkare, gynekologisk kirurgi, CFOG, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

REMISSVERSION

Henrik Leonhardt
Docent, överläkare, buk-kärlsektionen, radiologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Jan Persson
Överläkare, professor, gynekologisk kirurgi, kvinnokliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund

Josefin Severin Karlsson
Specialistläkare klinisk patologi, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Laura Martin de la Fuente
Med.dr., specialistläkare, gynekologisk onkologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus, Lund

Linda Eriksson
Med. Dr., överläkare gynekologisk kirurgi, sektionen för gynekologisk cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Madeleine Wedin
Överläkare, tumörkirurg, Universitetssjukhuset i Linköping

Pia Törnblom
ST-läkare onkologi, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Ruffa Herlitz
Kontaktsjuksköterska, onkologen Lund

Åsa Lång
Överläkare, gynekologisk onkologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Åsa Åkesson
Med.dr, överläkare, gynekologisk kirurgi, kvinnokliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Patient- och närståenderepresentant
Melinda Rönnberg, Gyncancerförbundet

REMISSVERSION

22.3 Adjungerade författare

Elisabeth Epstein
Professor, överläkare, gynekologi, ultraljudsspecialist, kvinnokliniken, Södersjukhuset, Stockholm

22.4 Jäv och andra bindningar

Jan Persson har utbildningsuppdrag inom robotkirurgi, ersättning går till kliniken.
Enstaka vårdprogramdeltagare har deltagit i rådgivande aktivitet gentemot några läkemedelsbolag. Detta har beaktats och har inte tillåtits påverka rekommendationerna i detta vårdprogram.

Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum Väst.

22.5 Vårdprogrammets förankring

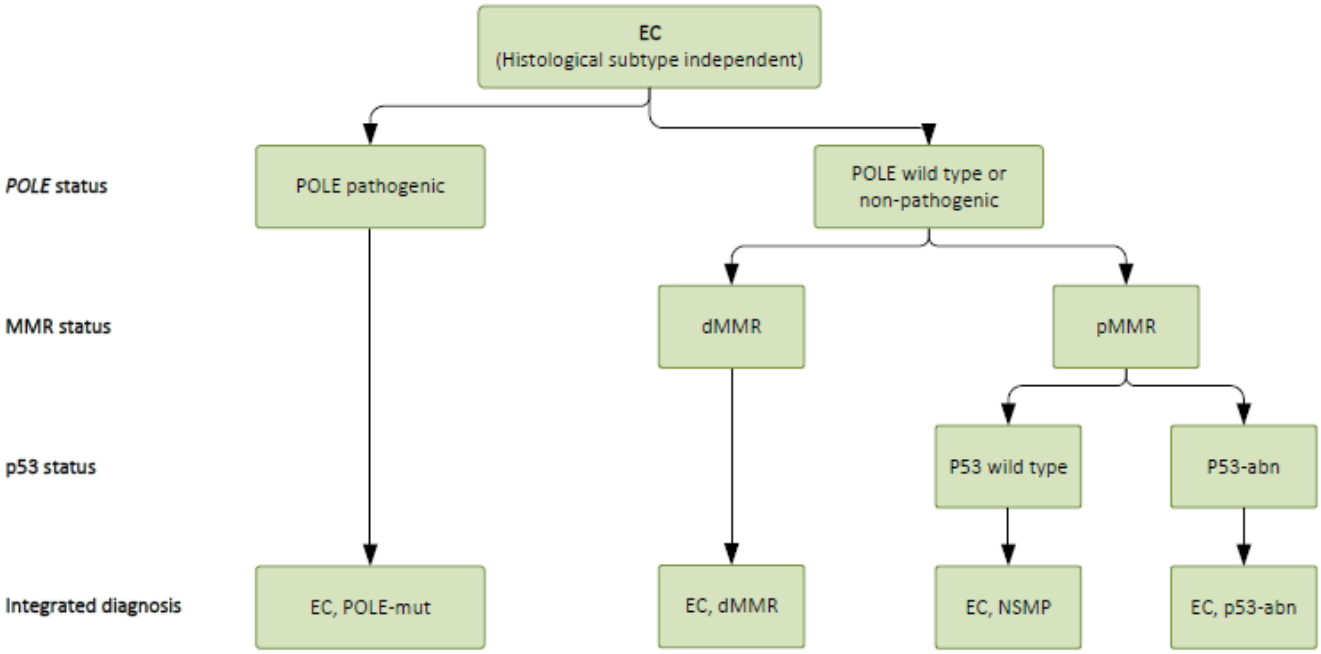
Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Karin Stålberg till vårdprogramsgruppens ordförande.

Remissversionen av version 4.0 av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Organisationer och regioner som har lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll, kommer att adderas efter remissrundans slut.

REMISSVERSION

BILAGA 1

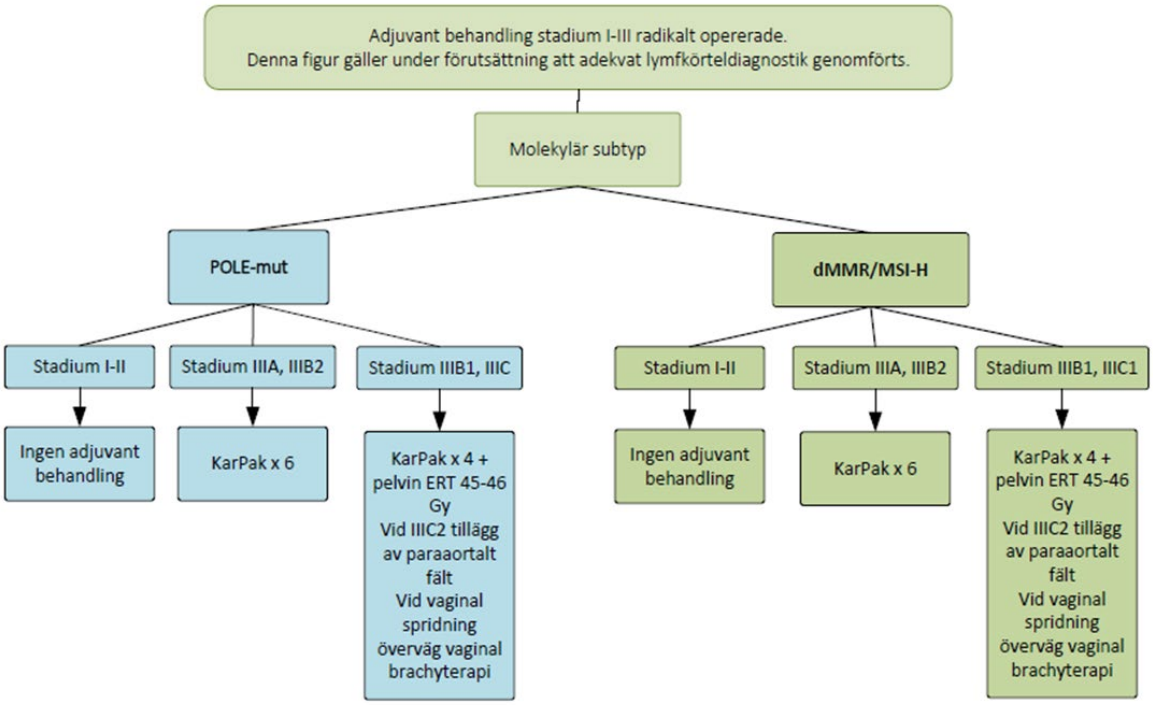
Alternativ sekventiell molekylär klassificering



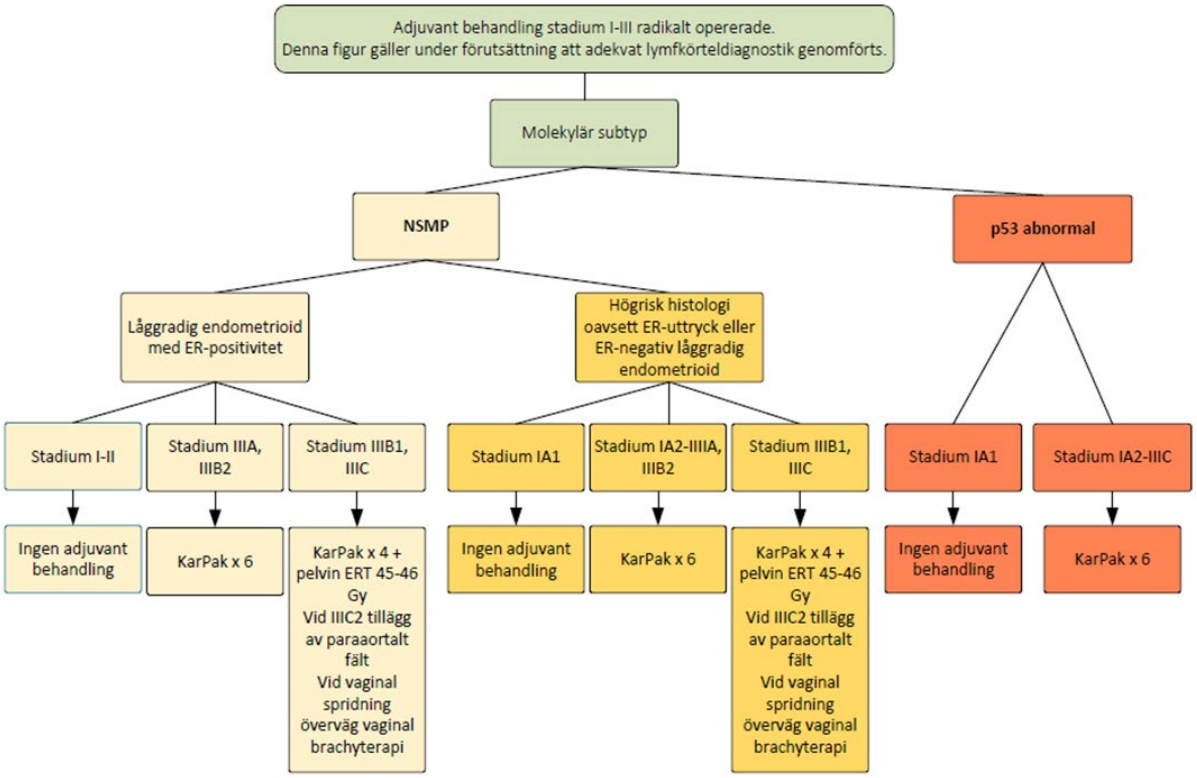
BILAGA 2

Postoperativ behandling, kirurgiskt stadium I–III, radikalt opererade

Figuren gäller under förutsättning att adekvat lymfkörteldiagnostik genomförts.



Multiple classifiers:
POLE-mut + dMMR/MSI-H: klassificeras som POLE-mut
POLE-mut + p53 abn: klassificeras som POLE-mut
dMMR/MSI-H + p53 abn: klassificeras som dMMR/MSI-H
POLE-mut + dMMR/MSI-H + p53 abn: klassificeras som POLE-mut



Multiple classifiers:
POLE-mut + dMMR/MSI-H: klassificeras som POLE-mut
POLE-mut + p53 abn: klassificeras som POLE-mut
dMMR/MSI-H + p53 abn: klassificeras som dMMR/MSI-H
POLE-mut + dMMR/MSI-H + p53 abn: klassificeras som POLE-mut

Högrisk histologi: höggradig endometrioid samt icke-endometrioid (dvs. alla histologier förutom låggradig endometrioid).
ER-positivitet: ≥10%

REMISS

BILAGA 3

Ändringar tidigare versioner

Version 1.1 2017-01-16

- Postoperativ riskgruppsindelning är borttagen. I detta vårdprogram föreslås lymfkörtelutrymning även för patienter med endometrioid cancer grad 1–2 med tumör som preoperativt bedöms växa > 50 % av myometriets tjocklek och vara begränsad till uterus.

- Har patienten inte fått korrekt initial kirurgisk behandling finns det endera en anledning (exempelvis hög ålder eller samsjuklighet) eller så bör en ny operation övervägas (restaging).

- Kvalificerat transvaginalt ultraljud eller MRT bör användas preoperativt för bedömning av lokal tumörutbredning (förekomst av djup myometrieinvasion ≥ 50 % och/eller cervixinvasion).

- Vid preoperativ lågriskcancer stadium I räcker lungröntgen som preoperativ radiologisk utredning.

- I det postoperativa skedet finns det nu färre indikationer för adjuvant behandling i stadium I–II, se 1.3.

Version 1.2 2018-06-27

- 1.2 Primär behandling: Förtydligande av att det endast är vid icke-endometrioid histologi som omentresektion rekommenderas.

- 1.3 Postoperativ behandling: Förtydligande av att rekommendationen vid stadium I endometrioid cancer med ingen eller högst en prognostiskt ogynnsam faktor endast berör icke-kirurgisk postoperativ behandling.

- 20 Kvalitetsindikatorer och målnivåer: Kvalitetsindikator 5 uppdaterad för att hänvisa till standardiserat vårdförlopp.

REMISSVERSION

Version 2.0 2020-11-16

- Kapitel 1
  Sammanfattning är mer kortfattad.
- Kapitel 12 Primär behandling
  Detektion av portvaktskörtlar ersätter full körtelutrymning för patienter med preoperativ högrisktumör och läggs till för patienter med preoperativ lågrisktumör. Detta gäller 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.
- Kapitel 9 Diagnostik
  Inför portvaktskörteldiagnostik ändrar djupväxt i myometriet inte handläggningen, och behovet av kvalificerat ultraljud eller MRT försvinner därför med denna frågeställning.
  I de delar av Sverige där portvaktskörteldiagnostik ännu inte tillämpas fullt ut sker handläggningen enligt beskrivet alternativ.
- Kapitel 9 Diagnostik
  Preoperativ DT thorax-buk för att bedöma eventuell spridning. Ett alternativ är lungröntgen vid låggradig endometrioid tumör (tidigare FIGO-stadium 1–2).
- Kapitel 10 Kategorisering av tumören
  Med den patologiska ”ultrastaging” av portvaktskörtlar som utförs diagnostiseras fler engagerade lymfkörtlar i form av makrometastaser, mikrometastaser och ITC.
- Stadieindelningen av tumörer med ITC sker enligt övriga riskfaktorer med tillägg av N0(i+) för stadier upp till och med IIIB.
- Analys av MMR-proteiner för kvinnor < 50 år och i återfallssituationen införs. Successivt planeras införande av den nya molekylära klassifikationen med MMR-proteiner, p53-immunhistokemi och POLE-analys för alla vid primärinsjuknandet [1].
- Endometrioid adenokarcinom har klassificerats som FIGO-stadium 1–3 men denna indelning kommer att ersättas av höggradig (grad 3) och låggradig (grad 1–2).
- Mucinöst adenokarcinom var tidigare en egen undergrupp men räknas nu in under endometrioida adenokarcinom.

REMISSVERSION

Version 2.1, 2022-12-13

Huvudsakliga förändringar:

- Analys av MMR-proteiner rekommenderas i samband med primärinsjuknandet i endometriecancer, dels som ett sätt att hitta patienter med ärftlig cancer (Lynchs syndrom), dels behandlingsprediktivt vid återfall.
- PD-1-hämmarbehandling rekommenderas vid första eller senare återfall av endometriecancer där tumören är dMMR/MSI-H. Det ska inte finnas kurativ behandling och patienten ska ha erhållit platinuminnehållande behandling adjuvant eller vid spridd sjukdom.
- Kapitel 7 Ärftlighet:
  Avsnittet rörande Lynchs syndrom
- Kapitel 10 Kategorisering av tumören:
  Små revideringar.

Version 3.0, 2024-06-18

Då ett omfattande nationellt arbete pågår gällande omvårdnadskapitel för alla gynekologiska cancerdiagnoser, så kommer omvårdnadsdelarna i detta nationella vårdprogram att hanteras i nästa version.

Huvudsakliga förändringar:

- Kapitel 10 Molekylär klassificering i samband med diagnos rekommenderas för bedömning av prognos och beslut om adjuvant behandling.
- Kapitel 12 Primärbehandling:
  - Portvaktskörtlar behöver inte tas vid de låga lymfbanorna vid högrisk tumörer.
  - Patienter med tumör molekylärt klassificerad som p53-abnormal i stadium I och II rekommenderas postoperativ cytostatikabehandling oavsett övriga riskfaktorer.
  - Patienter med tumör molekylärt klassificerad som POLE-muterad (oavsett p53-status) i stadium I–II rekommenderas inte adjuvant onkologisk behandling oavsett övriga riskfaktorer.
- Indikationerna för behandling med PD-1-antikropp, som singelbehandling eller i kombination med cytostatika eller multikinashämmare, har förändrats, vilket beskrivs närmare i kapitel 12 och 13.
- Kapitel 7 Ärftlighet: Avsnittet rörande Lynchs syndrom.
- Kapitel 10 Kategorisering av tumören: Små revideringar.
- Kapitel 14 och 15 gällande omvårdnad är uppdaterade.

REMISSVERSION

Version 3.1 2025-08-19

- Kapitel 8.4. Icke-invasiva cellförändringar i endometriet. Uppdaterad text om cancerrisk och om risk för körtelmetastaser vid EIN. Förtydligande av när endometriecancer ska misstänkas och kontakt med tumörkirurgisk center bör ske. Rekommendation om att använda ICD D07.0 (cancer in situ endometrium) vid EIN.
- Kapitel 10 Kategorisering av tumören: Små revideringar.
- Kapitel 12 Mindre ändringar av avsnittet om preoperativ cytostatikabehandling. Indikationerna för behandling med PD-(L)1-hämmare i kombination med cytostatika har förändrats.
- Kapitel 13: Återfallsbehandling: Indikationerna för behandling med PD- (L)1-hämmare i kombination med cytostatika har förändrats, vilket beskrivs närmare i kapitel 13.
- Kapitel 13: Återfallsbehandling. Uppdatering kring hormonell behandling, vilket beskrivs närmare i kapitel 13.

Version 3.2 2026-xx-xx

Kapitel 12

- Immunterapi tas bort som tillägg till adjuvant cytostatikabehandling vid radikalt opererad stadium III subgrupp dMMR.
-

Referenser

1. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2021;31(1):12-39.

REMISSVERSION

BILAGA 4

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.

REMISSEXEMPLAR

BILAGA 5

Version 2.0 Remissrunda med remissvar från regioner och organisationer

REMISSVERSION

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

Regionledningskontoret i Region Östergötland
Region Kronoborg
Region Halland
Region Skåne
Region Jönköpings län
Region Stockholm
Region Uppsala/Örebro
Region Norra sjukvårdsregionen
Norra regionen
Region Västra Götaland
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, berörda enheter
Kvinnosjukvård Dalarna
Kvinnoklinikerna och onkologklinikerna vid Universitetssjukhuset i Örebro och Akademiska sjukhuset i Uppsala
Gyncancermottagningen, Karolinska Universitetssjukhuset i Solna
Kvinnokliniken Västerås
Rehabiliteringskliniken, Hallands sjukhus
NAG Ärftlig cancer

Vårdprogramsgruppen Cancerrehabilitering
SFPM – Svensk förening för palliativ medicin
NAC – Nationella Arbetsgruppen Cancerläkemedel
Svensk förening för Anestesi- och intensivvård
PNR RCC Syd
PNR RCC Väst
Nätverket mot gynekologisk cancer och PNR RCC Norr
Svensk kuratorsförening
SFOG – Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi
SWEDPOS – Svensk förening för Psykosocial Onkologi & Rehabilitering
SFPO - Sjuksköterskor för palliativ omvårdnad
Anhörigas Riksförbund
SSOS – Sveriges sjuksköterskor inom området smärta

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramsgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

REMISSVERSION

REMISSVERSION

REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

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