

Livmoder- kroppscancer

(endometrie-/corpuscancer)

Nationellt vårdprogram

2024-06-18 Version: 3.0

Innehållsförteckning

Kapitel 1	8
Sammanfattning.....	8
 Kapitel 2	 10
Inledning.....	10
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	10
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version	11
2.3 Standardiserat vårdförlopp	11
2.4 Lagstöd	12
2.5 Evidensgradering	13
2.6 Förkortningar och begreppsförklaringar.....	13
 Kapitel 3	 15
Mål med vårdprogrammet	15
 Kapitel 4	 16
Bakgrund och orsaker.....	16
4.1 Epidemiologi	16
4.2 Orsaker (etiologi) och riskfaktorer	19
4.2.1 Etiologi och riskfaktorer	19
 Kapitel 5	 21
Primär prevention	21
5.1 Levnadsvanor	21
 Kapitel 6	 22
Screening	22
 Kapitel 7	 23
Ärftlighet.....	23
7.1 Lynchs syndrom	23
7.2 Cowdens syndrom	25



Kapitel 8	26
Symtom och tidig utredning	26
8.1 Symtom och kliniska fynd	26
8.1.1 Symtom	26
8.1.2 Kliniska fynd	27
8.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp.....	28
8.3 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke	28
8.4 Icke-invasiva cellförändringar i endometriet.....	28
8.4.1 Endometriehyperplasi	28
8.4.2 Malign potential	29
8.4.3 Symtom och diagnostik.....	29
8.4.4 Seröst endometrialt intraepitelt karcinom (SEIC)	30
Kapitel 9	31
Diagnostik	31
9.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp	31
9.2 Provtagning för att verifiera livmoderkroppscancer.....	31
9.2.1 Endometriebiopsi	31
9.2.2 Abrasio/skrapning	31
9.2.3 Hysteroskopi med riktad biopsi	32
9.3 Bilddiagnostik	32
9.3.1 Bilddiagnostiska metoder.....	32
9.3.2 Primärutredning	36
9.4 Patologisk diagnostik.....	36
9.5 Diagnosbesked	36
Kapitel 10.....	39
Kategorisering av tumören	39
10.1 Patologins roll i den diagnostiska processen	40
10.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet	40
10.2.1 Provhantering	40
10.3 Anamnestisk remissinformation.....	41
10.3.1 Remissinnehåll	41
10.4 Klassificering av tumören	41
10.4.1 Klassifikationsregler.....	43
10.4.2 Histologiska undergrupper	44
10.4.3 Immunhistokemi	46
10.4.4 Molekylära undersökningar.....	47
10.4.5 Eftergranskning av PAD.....	50
10.4.6 Stadiindelning	50

Kapitel 11.....	52
Multidisciplinär konferens	52
 Kapitel 12.....	 54
Primär behandling	54
12.1 Val av behandling	54
12.1.1 Preoperativ bedömning.....	55
12.1.2 Postoperativ riskbedömning och prognostiska faktorer	56
12.2 Kirurgi	57
12.2.1 Bevarande av äggstockar	57
12.2.2 Portvaktstördeldiagnostik.....	58
12.3 Onkologisk behandling	64
12.3.1 Primär läkemedelsbehandling	64
12.3.2 Strålbehandling.....	70
12.4 Fertilitetsbevarande handläggning	74
 Kapitel 13.....	 77
Behandling av återfall.....	77
13.1 Bilddiagnostik.....	78
13.2 Kirurgi	78
13.3 Läkemedelsbehandling	79
13.3.1 Cytostatikabehandling	79
13.3.2 Målriktad behandling.....	80
13.4 Strålbehandling	86
13.4.1 Vagina och bäcken	86
13.4.2 Övriga lokalisationer	86
 Kapitel 14.....	 88
Palliativ vård och insatser.....	88
 Kapitel 15.....	 89
Omvårdnad och rehabilitering.....	89
15.1 Kontaktsjuksköterska	89
15.2 Min vårdplan	90
15.3 Aktiva överlämningar	91
15.4 Löpande cancerrehabilitering	91
15.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående	91
15.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering	92
15.4.3 Bedömningsinstrument.....	92
15.5 Omvårdnad	93



15.5.1	Fatigue.....	93
15.5.2	Fertilitet.....	94
15.5.3	Nutrition	94
15.5.4	Psykosocialt stöd	95
15.5.5	Sexuell hälsa	96
15.5.6	Smärta	97
15.6	Prehabilitering	98
15.7	Omvårdnad vid kirurgisk behandling	98
15.7.1	Preoperativ omvårdnad	98
15.7.2	Postoperativ omvårdnad	100
15.8	Omvårdnad vid onkologisk behandling	101
15.8.1	Cytostatikabehandling	101
15.8.2	Omvårdnad i samband med strålbehandling	109
15.8.3	Omvårdnad i samband med immunterapi.....	113
15.9	Hormonsubstitution i klimakteriet.....	114
15.9.1	Menopausal hormonterapi (MHT).....	114
15.9.2	Lokal vaginal substitutionsbehandling	115
Kapitel 16	116
Egenvård	116
16.1	Levnadsvanor	116
16.2	Nationella riktlinjer	116
16.3	Rökning.....	117
16.4	Komplementär och integrativ medicin.....	117
16.5	Alkohol	117
16.6	Fysisk aktivitet.....	117
16.7	Patientföreningar	118
Kapitel 17	119
Uppföljning	119
17.1	Mål med uppföljningen	119
17.2	Förnyad behovsbedömning för rehabilitering.....	119
17.3	Självrapportering av symtom	120
17.4	Kontroll av återfall	120
17.5	Förslag på kontrollintervaller	120
17.6	Ansvar.....	121

Kapitel 18.....	122
Underlag för nivåstrukturering	122
18.1 Implementering och centralisering av kirurgi vid livmoderkroppscancer	123
Kapitel 19.....	125
Kvalitetsregister.....	125
19.1 Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer.....	125
19.2 Cancerregistret.....	126
19.3 Svenska palliativregistret.....	126
Kapitel 20.....	127
Kvalitetsindikatorer och målnivåer.....	127
Kapitel 21.....	128
Referenser.....	128
Kapitel 22.....	151
Vårdprogramgruppen	151
22.1 Vårdprogramgruppens sammansättning	151
22.2 Vårdprogramgruppens medlemmar.....	151
22.3 Adjungerade författare.....	153
22.4 Stödteam, verksamma vid RCC Väst	153
22.5 Jäv och andra bindningar	153
22.6 Vårdprogrammets förankring.....	153
Bilaga 1.....	156
Alternativ sekventiell molekylär klassificering	156
BILAGA 2.....	157
Postoperativ behandling. Kirurgiskt stadium I-III. Radikalt opererade	157
BILAGA 3.....	158
Ändringar tidigare versioner.....	158



BILAGA 4.....	160
Version 2.0 Remissrunda med remissvar från regioner och organisationer.....	160

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, fraktionerad abrasio eller provtagning via hysteroskopi. Vid godartat resultat och kvarstående blödningar bör undersökning med hysteroskopi och riktad provtagning utföras. Majoriteten av postmenopausblödningar har en godartad orsak.

Vid bekräftad cancer utförs:

- DT torax-buk för att bedöma eventuell spridning
- Transvaginalt ultraljud (TVU) för att bedöma lokal tumörutbredning
- vid behov MRT för att ytterligare kartlägga lokal tumörutbredning.

Klassifikation: Livmoderkroppscancer har klassificerats histologiskt i två huvudgrupper:

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



Parallellt rekommenderas sedan 2023 molekyllär klassificering, där patienter med POLE-muterade tumörer har visat sig ha mycket god prognos, dMMR/MSI och NSMP/p53wt medelgod prognos och p53-abnormal sämre prognos.

Multidisciplinär konferens (MDK): Patienter med misstänkt primärt spridd sjukdom samt första återfall bör diskuteras på MDK.

Stadieindelning görs efter kirurgi enligt FIGO-systemet (2009). För patienter som inte opererats finns en äldre klinisk stadiindelning. En ny stadiindelning enligt FIGO har nyligen arbetats fram och publicerats (2023). Den nya stadiindelningen planeras att införas under 2025 samtidigt med motsvarande ändringar i Kvalitetsregistret för gynekologisk cancer och inkluderas därför inte i denna version.

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 van 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.

De flesta 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.

Behandling vid återfall:

Patienter med återfall bör diskuteras vid en multidisciplinär konferens för att bedöma möjlighet 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.

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 lymfkärssystemet och blodbanan. Mer sällan växer tumören över på intilliggande organ. Livmodersarkom, som utgår från livmoderväggen och stödjevävnad, behandlas i en speciell bilaga till vårprogrammet 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 2024-06-18. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Väst.

Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
2012	Första versionen
2017-01-16	Version 1.1 – förändringar jämfört med tidigare version, se avsnitt 2.2.
2018-06-27	Version 1.2 – förändringar jämfört med tidigare version, se avsnitt 2.2.
2021-06-15	Version 2.0 – förändringar jämfört med tidigare version, se avsnitt 2.2.

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



2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

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:
 - Portvaktsskörtlar behöver ej 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, ensamt 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 uppdaterad.

Tidigare versioner, se [bilaga 3 Ändringar tidigare versioner](#).

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För livmoderkroppscancer finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget som gäller från och med år 2017.

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 vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också läsas i sin helhet i [Kunskapsbanken](#).

2.4 Lagstöd

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

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

Enligt **vårdgarantin** (9 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider. De [standardiserade vårdförlopp](#) som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att 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 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.

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
Accuracy	Diagnostisk tillförlitlighet
Adjuvant	Förebyggande tilläggsbehandling till den huvudsakliga behandlingen
AP	Antero-posterior
AUC	Area under curve
CI	Confidence interval
CTV	Targetdefinition (Clinical Target Volume)
DT	Datortomografi

Förkortning/begrepp	Förklaring
DWI	Diffusionsviktade (MRT)-sekvenser
EIN	Endometrial intraepitelial neoplasia
ER	Östrogenreceptor
ERT	Extern strålbehandling
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
ESUR	European Society for Urogenital Radiology
FDG	Fluoro-2-deoxyglukos
FIGO	Stadieindelning samt histologisk gradering enligt FIGO
HR	Hazard ratio
ICG	Indocyaningrönt
IETA	International Endometrial Tumour Analysis
ITC	Isolerade tumörceller
LPP	Lower Paracervical Pathways
LS	Lynchs syndrom
LVSI	Lymphovascular space invasion (lymfovaskulär invasion)
MMR	Mismatch repair-proteiner
MRT	Magnetisk resonanstomografi
MSI, MSI-H	Mikrosatellitinstabilitet
NACT	Neoadjuvant chemotherapy, preoperativ cytostatikabehandling
NSMP	No specific molecular profile (ingen specifik molekylär profil)
OR	Odds ratio (oddskvot)
PAD	Patologisk anatomisk diagnos
PET/DT	Positronemissionstomografi/datortomografi
PgR	Progesteronreceptor
POLE	Polymerase epsilon
PULT	Parauterin lymph tissue
SEIC	Seröst endometrialt intraepitelialt karcinom
SLN	Sentinel lymph node, portvaktskörtel
SOEB	Salpingooforektomi bilateralt
TVU	Transvaginalt ultraljud
WHO	Världshälsoorganisationen



KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

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

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

Det 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.

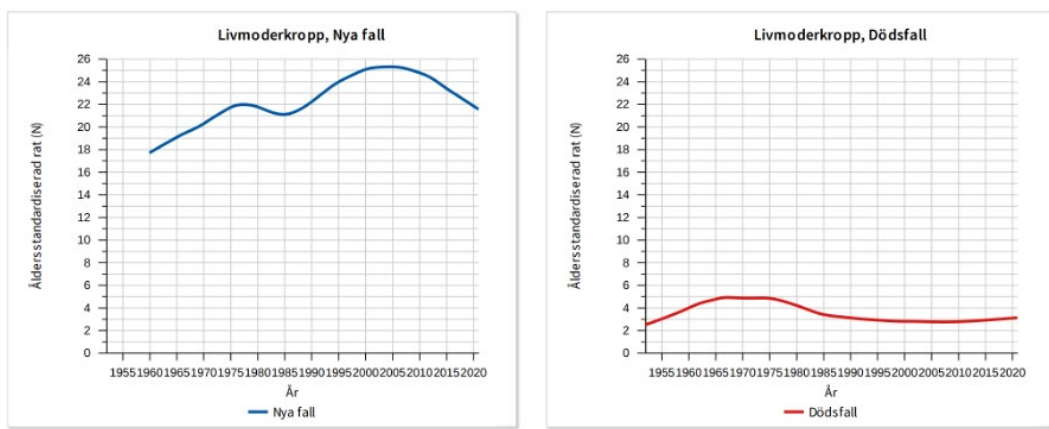
KAPITEL 4

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

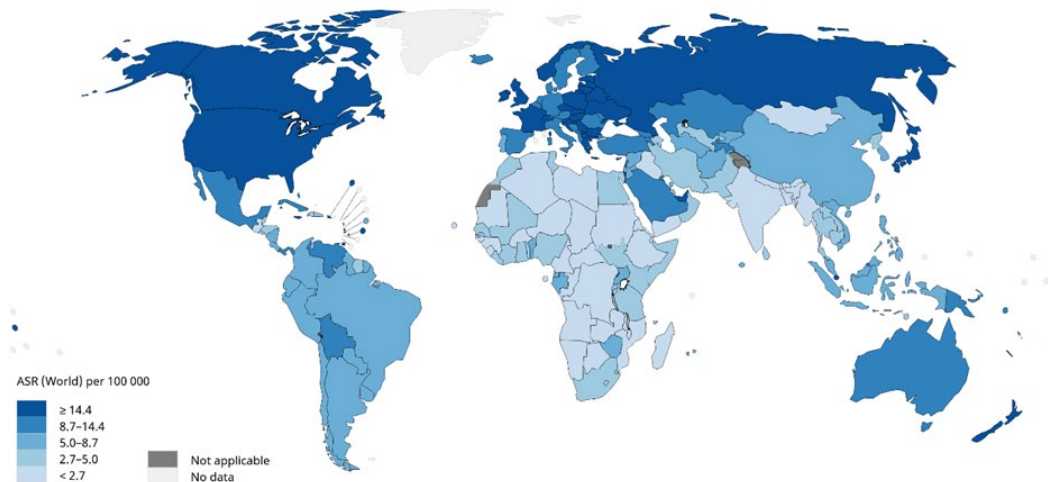


Medianåldern vid insjuknande är 71 år och mycket få kvinnor drabbas före 50 års ålder. Mycket talar för att den stigande incidensen som ses i hela västvärlden är associerad med livsstilsfaktorer, eftersom riskfaktorer för livmoderkroppscancer inkluderar övervikt, diabetes mellitus, sen menopaus samt 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 år 2020, se mer på [World Cancer Research Fund, EndometRICancerstatistik](#). Antalet nydiagnostiserade fall (incidensen) av livmoderkroppscancer är ojämnt fördelade över världen. Incidensen är högst i västvärlden och lägst i Indien och Afrika (se [figur 2](#)).

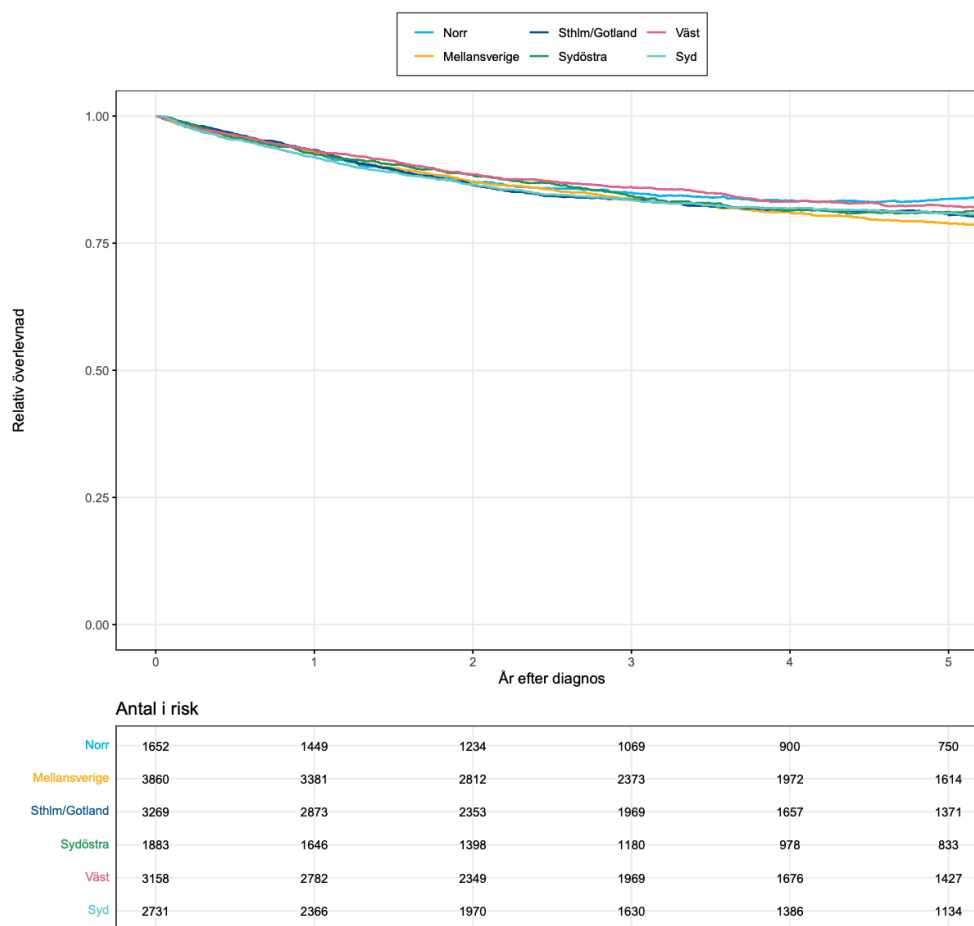


Figur 2. Geografisk spridning av livmoderkroppscancer, antal fall per 100 000 kvinnor. Åldersstandardiserad incidens mot världsbefolkningen. Källa: WHO 2018



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 registrerats 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, som då hade registrerat 71 % i stadium I fram till år 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.

Figur 3. Relativ överlevnad per sjukvårdsregion för livmoderkroppscancer. Diagnosår 2012–2020. Källa: Nationella kvalitetsregistret för gynekologisk cancer





4.2 Orsaker (etiologi) och riskfaktorer

Sammanfattning

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

4.2.1 Etiologi och riskfaktorer

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

Östrogenbehandling utan samtidigt gestagentillägg i mer än 5 år ger en 6 gånger högre risk för livmoderkroppscancer, och en förhöjd risk tycks finnas kvar i mer än 10 år efter avslutad behandling [10, 11]. Kontinuerlig kombinationsbehandling tycks å andra sidan minska risken för livmoderkroppscancer [12, 13], men ökar samtidigt risken för bröstcancer [14]. Även lågpotenta östrioler i peroral form dubblar 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 östrogenbehandling utan gestagen. De maligniteter som drabbar långtidsbehandlade patienter tycks vara av mer malign natur och mer avancerade vid diagnostillfället jämfört med icke-tamoxifenanvändare. Den livmoderkroppscancerspecifika överlevnaden har rapporterats vara lägre jämfört med icke-användare [14-16].

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



KAPITEL 5

Primär prevention

5.1 Levnadsvanor

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

De viktigaste primärpreventiva åtgärderna vid livmoderkroppscancer:

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

KAPITEL 6

Screening

Screening är aktuellt vid Lynchs syndrom, se [kapitel 7 Ärftlighet](#).

Det finns ingen evidens för generell screening för livmoderkroppscancer [\[17\]](#).



KAPITEL 7

Ärftlighet

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 cancertgenetisk utredning.

7.1 Lynchs syndrom

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

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

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

LS orsakas av mutation i en av fyra mismatch repair-gener (MMR); MLH1, MSH2, PMS2, 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 (IHC). 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 promotor-hypermetylering, där hypermetylering inte har koppling till Lynchs syndrom och således inte behöver remitteras till onkogenetisk mottagning. Vid påvisad dMMR med IHC 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 påvisad med IHC utredas vidare med test av MLH1 promotor-hypermetylering alternativt mutationsanalys.

Kvinnor <50 år med livmoderkroppscancer med pMMR med ärftlighetsassocierad cancer hos nära släktingar (främst tjock- och ändtarmscancer eller livmoderkroppscancer) bör ändå remitteras till 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 samt premenopausala mutationsbärare som avslutat familjebildning eller senast runt 40 års ålder [24, 25].

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

Kvinnor med LS rekommenderas även regelbundna koloskopier (vartannat år). Koloskopi har visats vara kostnadseffektiv 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 7 Ärftlig kolorektalcancer](#).

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 (1/200 000), 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 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].

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. (+++)

8.1.1 Symtom

De vanligaste symtomen vid tidig livmoderkroppscancer är

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

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



Hos patienter utan blödning händer det att cancer upptäckts 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 eller hematometra/pyometra). Det händer också att man hittar tumören vid en histopatologisk undersökning efter hysterektomi gjord på annan indikation. Även missfärgade flytningar hos postmenopausala kvinnor utan regelrätt blödning kan bero på livmoderkroppscancer. Vid postmenopausal blödning utan påvisbar endometrieförtjockning eller omätbart endometrium bör HPV-test 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 (PMB) är, som tidigare nämnts, det vanligaste symtomet vid livmoderkroppscancer. Cirka 10 % av kvinnor med PMB visar sig ha livmoderkroppscancer, men siffrorna varierar beroende på studiepopulation (5–60 %) [31, 32]. Det är därför viktigt att utesluta eller verifiera malignitet i endometriet på ett säkert och kostnadseffektivt sätt vid detta symtom.

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

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

livmoderkroppscancer bör man dock alltid ta endometriebiopsi vid första besöket för att inte fördröja handläggningen.

8.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Se [Standardiserat vårdförlopp \(SVE\) för Livmoderkroppscancer på Kunskapsbanken](#).

Välgrundad misstanke föreligger vid ett eller flera av följande:

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

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

8.3 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke

En stor andel av patienterna uppfyller inte kriterierna för välgrundad misstanke efter initial utredning 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 vid fortsatta blödningar och symtom bör hon söka på nytt.

8.4 Icke-invasiva cellförändringar i endometriet

Vid utredning av avvikande endometrium kan man finna olika typer av icke-invasiva cellförändringar.

8.4.1 Endometriehyperplasi

Hyperplasi innebär att endometriet är överaktivt och uppvisar större och fler prolifererande körtlar än normalt.



8.4.2 Malign potential

Risken för cancerutveckling vid hyperplasi utan atypi är mycket låg (< 5 % under 20 år).

Komplex hyperplasi med atypi benämns idag endometrial intraepitelial neoplasia (EIN) [36, 37] och grundar sig på arkitektoniska och cytologiska kriterier, och risken för utveckling till cancer är ca 30 % [38]. Dessutom visas i många studier att livmoderkroppscancer kan diagnostiseras efter hysterektomi i 30–50 % av fallen [36]. Övergången från EIN till cancer kan betraktas som ett kontinuum över tid, och det kan vara svårt att i enskilda fall ge en prognos för denna utveckling.

8.4.3 Symtom och diagnostik

Symtomen och den diagnostiska utredningen vid endometriehyperplasi är principiellt desamma som vid livmoderkroppscancer.

8.4.3.1 Behandling

8.4.3.1.1 Hyperplasi utan atypi

Ofta är hyperplasin hos en pre- eller perimenopausal kvinna associerad med blödningsproblem som i sig kan motivera en operativ åtgärd. Utvecklingen av hyperplasin är ibland associerad med hormonell substitution. Därför kan utsättning av östrogen få en hyperplasi att gå tillbaka. Hos pre- eller perimenopausala kvinnor rekommenderas vid enkel hyperplasi i första hand medicinsk behandling, till exempel cyklisk behandling med gestagen (12–14 dagar per månad). Vid behandlingssvikt (blödningsrubbnings) eller påvisad övergång i EIN bör man överväga hysterektomi.

8.4.3.1.2 Endometrial intraepitelial neoplasia, EIN

Hysterektomi är det terapeutiska förstahandsvalet vid endometrial intraepitelial neoplasia (EIN). Detta på grund av den uppenbara risken för cancerutveckling på sikt, samt det faktum att det i 30–50 % av fallen finns en samexisterande högt differentierad cancer redan vid diagnostillfället. Om ultraljudsmässig eller klinisk misstanke på utvecklad livmoderkroppscancer föreligger bör portvaktstörtdiagnostik övervägas vid primäroperationen.

Hos äldre kvinnor bör allmäntillstånd och operabilitet beaktas. Konservativ kontinuerlig gestagenbehandling kan många gånger förordas. Endometriebiopsi bör utföras för att utvärdera behandlingseffekten.

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

Hos yngre kvinnor med fertilitetsönskan kan man överväga en konservativ strategi med gestagenbehandling under övervakning med hydrosongrafi och/eller hysteroskopiskt riktade resektionsbiopsier från endometriet, se [12.4 Fertilitetsbevarande handläggning \[39-41\]](#).

8.4.4 Seröst endometrialt intraepitelialt karcinom (SEIC)

En annan variant av icke-invasiv cellförändring i endometriet är seröst endometrialt intraepitelialt karcinom (SEIC). Det är en tidig, intraepitelial form av serös livmoderkroppscancer och ses ofta i tunna atrofiska endometrium, till skillnad från endometrioida tumörer. Ibland uppkommer de i endometriepolyper [\[42\]](#). 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 på 12,5–40 % [\[43-45\]](#). De allra flesta tumörer upptäcks i ett tidigt stadium [\[43-45\]](#). Dock har man i en fallstudie visat att 33 % (7 av 21) av patienterna hade spridning utanför uterus peroperativt, där 4 patienter hade mikroskopisk spridning och 3 patienter makroskopisk spridning av tumören [\[46\]](#). I en annan fallstudie på totalt 17 patienter kunde man visa att risken för extrauterin spridning peroperativt var lika hög för patienter med SEIC som för patienter med serös cancer (67 % för SEIC och 63 % för serös cancer) [\[44\]](#).

8.4.4.1 Behandling

Idag rekommenderar man därför att patienter med histologiskt verifierat SEIC ska opereras med hysterektomi, bilateral salpingooforektomi, omentresektion och lymfkörteldiagnostik för rätt diagnos och stadium [\[44, 46\]](#). Det finns ännu ingen konsensus kring postoperativ behandling för patienter med SEIC i stadium I. Rekommendationen är i nuläget att avstå från postoperativ behandling [\[46\]](#). Alla patienter med diagnostiserad SEIC bör dock följas upp enligt samma principer som patienter som diagnostiserats med livmoderkroppscancer.



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 torax-buk för att bedöma eventuell spridning.

9.2 Provtagning för att verifiera livmoderkroppscancer

Vid misstanke om livmoderkroppscancer ska provtagning ske med någon av nedanstående metoder för att verifiera eller utesluta diagnosen. För provhantering, se avsnitt [10.2 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 [47, 48]. Om endometriebiopsin inte visat cancer bör fortsatt utredning därför göras om misstanken om livmoderkroppscancer kvarstår (ultraljudsfynd eller symptom), exempelvis med hysteroskopi med riktade biopsier. Se avsnitt [9.2.3 Hysteroskopi med riktad biopsi](#).

9.2.2 Abrasio/skrapning

Sensitiviteten för att diagnostisera livmoderkroppscancer med abrasio är 80–85 % och har således en falsk negativ ratio på 15–20 % [49].

Vid en retrospektiv histopatologisk genomgång av 13 600 abrasioprover och 5 800 endometriebiopsier fann man jämförbar sensitivitet, men abrasio hade högre komplikationsfrekvens [38].

9.2.3 Hysteroskopi med riktad biopsi

Metoden hysteroskopi med riktad biopsi har cirka 90 % sensitivitet och 94 % specificitet, och en systematisk översikt samt metaanalys anger ”overall success rate” på 96 % [36]. Biopsier bör tas även om kaviteten är visuellt normal, på grund av falsk negativ bild i 3 % av fallen [38]. Hysteroskopi bör utföras om man vid hydrosonografi hittar fokala förändringar eller om de blinda biopsimetoderna har givit otillräckligt eller inkonklusivt fynd.

9.3 Bilddiagnostik

9.3.1 Bilddiagnostiska metoder

Flera studier har visat att såväl TVU som MRT kan bedöma djup myometrieinvasion och cervixstromainvasion med jämförbar hög tillförlitlighet [50-59]. I konsensusriktlinjerna från European Society for Medical Oncology (ESMO), European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) och European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) för utredning av livmoderkroppscancer från 2020, se vidare [ESMO Guidelines](#), ingår transvaginalt ultraljud (TVU) utfört av en ultraljudsexpert alternativt MRT i basutredningen vid stadium I. DT torax-buk (eller PET/DT) utförs om den kliniska situationen ger misstanke om avancerad sjukdom [60].

9.3.1.1 Transvaginalt ultraljud (TVU)

Det finns flera studier som visat att TVU och MRT har jämförbar hög tillförlitlighet (cirka 80–90 %) vid bedömning av lokal tumörutbredning vid livmoderkroppscancer [50, 52-59] och att bildgivande metoder (TVU eller MRT) som tillägg till biopsi förbättrar identifieringen av högriskfall med uppemot 30 % [55, 58]. Studier har visat att subjektiv expertbedömning är den mest tillförlitliga metoden att bedöma cervix- och myometrieinvasion [59, 61]. En stor prospektiv multicenterstudie inkluderande 1 719 kvinnor från International Endometrial Tumour Analysis (IETA) konfirmerade en diagnostisk tillförlitlighet på 80 % för att detektera högriskcancer [59]. I en prospektiv studie visade man att intravenös kontrasttillförsel (SonoVue®) i jämförelse med konventionellt ultraljud kunde förbättra den diagnostiska tillförlitligheten vid TVU (specificiteten att identifiera högriskcancer ökade med 10 % utan att försämra sensitiviteten) [62].

Vid en svensk populationsbaserad registerstudie av totalt 1 401 kvinnor med livmoderkroppscancer, undersöktes 831 med TVU och 385 med MRT avseende myometrieinvasion under åren 2017–2019 [63]. Sensitiviteten,



specificiteten, tillförlitligheten ("accuracy") för att detektera djup myometriinvasion var 66 %, 80 %, 76 % för TVU, och 77 %, 72 %, 74 %, för MRT. I denna studie utfördes inte MRT/TVU på samma kvinnor, så man kan inte direkt jämföra metoderna. Den lägre diagnostiska tillförlitligheten i denna studie jämfört med tidigare publicerade studier [59, 62] kan sannolikt förklaras av många undersökare med varierande erfarenhet.

I en prospektiv klinisk multicenterstudie (PODEC-studien) som genomförts på gynekologiska och radiologiska avdelningar inom Västra Sjukvårdsregionen med 259 inkluderade patienter med livmoderkroppscancer jämfördes diagnostik tillförlitlighet av TVU, utfört av gynekologer efter en kort utbildning för denna typ av frågeställning, med MRT [64]. Det var ingen signifikant skillnad i sensitivitet (TVU 68 %, MRT 73 %), men för specificitet (TVU 68 %, MRT 88 %) avseende bedömning av djup myometriinvasion. Det konkluderas att TVU kan vara förstahandsmetod, men får kompletteras med MRT i oklara fall [64].

Ultraljud har inte bara en diagnostisk utan även en prognostisk betydelse. I en långtidsuppföljningsstudie inkluderande 339 kvinnor som genomgått expert-TVU innan operation och molekylär klassificering, fann man att tumörstorlek, anteroposteriort mått > 2 cm indikerade en tydligt ökad risk (OR 4.3, 95 % CI 1.01–16.8) för återfall/progression också efter justering med riskklassificering enligt ESGO [65]. Fördelar med TVU är att det är en kostnadseffektiv och snabb metod som är allmänt tillgänglig. Bedömningen kräver dock god apparatur, kunskap samt erfarenhet hos undersökaren. En reproducerbarhetsstudie visade att bedömningen av myometriinvasion gjordes lika bra av en allmän gynekolog som av en ultraljudsexpert, medan bedömningen av cervixinvasion gjordes bäst av en ultraljudsexpert [66].

9.3.1.2 Magnetresonanstomografi (MRT)

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

9.3.1.2.1 Myometriinvasion

Med MRT kan man med hög tillförlitlighet preoperativt beskriva lokal tumörväxt, jämförbart med TVU (se avsnitt [9.3.1.1 Transvaginalt ultraljud \(TVU\)](#)) [67].

9.3.1.2.2 Cervixinvasion

Den diagnostiska tillförlitligheten med MRT vid cervixinvasion har i en översikt rapporterats vara 90–92 %, med en sensitivitet på 75–80 % och specificitet på 94–96 % [68]. Detta får stöd av en senare brittisk granskning som anger en tillförlitlighet på 90 % [69]. Även om sensitiviteten för att bedöma cervixstromainvasion varierar, så är specificiteten genomgående mycket hög, vilket också gäller för TVU [53, 64]. 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 använder en cut-off-storlek för paraaortala lymfkörtlar på minimum 10 mm transaxialt och för parailiakala körtlar 8 mm [68, 70] (ESUR:s riktlinjer 2019). Detta kriterium ger en låg sensitivitet för att detektera lymfkörtelmetastaser, men en hög specificitet [71]. För mindre lymfkörtlar kan andra morfologiska kriterier såsom rund form, spikulerade kanter, heterogen eller primärtumörlik signalintensitet eller nekros vara indikativt för metastasering. Diffusionsviktade sekvenser (DWI) underlättar detektion av lymfkörtlar på grund av hög signalintensitet på DWI-sekvenser med höga b-värden och är ett bra komplement, men kan inte användas fullt ut för att särskilja benigna från maligna körtlar [67]. I praktiken används bilddiagnostisk bedömning av djup inväxt i myometriet som ett indirekt mått på sannolikheten för lymfkörtelmetastasering, men har kommit att förfinas med kirurgisk portvaktslymfkörtel (SLN)-diagnostik.

MRT utförs med riktat protokoll över lilla bäckenet [70, 72, 73] inkluderande T2-viktade sekvenser med hög upplösning, kontrastmedelssekvenser och diffusionsviktade sekvenser. För att optimera bildkvaliteten används ytpolar (phased array), och inför undersökningen bör patienten vara fastande och få tarmmotorikhämmande läkemedel för att minimera rörelseartefakter från tarmen. Om kontrastmedlet är kontraindicerat kan DWI kompensera och undersökningen ändå vara meningsfull att genomföra [74]. Omvänt kan DWI-sekvenser bli obedömbara av artefakter från höftproteser etcetera, och då kan de kontrastförstärkta sekvenserna kompensera och ge en fullgod tillförlitlighet. Undersökningen bedöms vid en radiologisk avdelning med kunskap om och erfarenhet av gynonkologisk diagnostik. Det är av stor vikt att MRT-undersökningar har genomförts enligt gängse riktlinjer, eftersom de ska kunna eftergranskas på tumörcentra t.ex. för MDK.



Mer detaljerade nationella rekommendationer på hur MRT-undersökningar bör utföras vid gynekologiska tumörsjukdomar med ett appendix för invinklade MRT-bilder finns på [Svensk urogenitalradiologisk förenings \(SURF\) webbplats](https://www.surf.se/webbplats).

9.3.1.3 Datortomografi (DT)

DT kan inte med acceptabel säkerhet användas för att bedöma lokal tumörutbredning. Metoden används däremot för att bedöma regional spridning och fjärrspridning. Då utförs DT torax-buk med intravenöst kontrastmedel. En retrospektiv studie på 250 patienter som genomgått preoperativ DT buk för livmoderkroppscancer påvisade att DT-fynden endast påverkade handläggningen i 3 % av fallen [75]. Det kan ändå vara av värde att ha DT torax-buk som en basundersökning vid sjukdomsdebuten, för jämförelse med eventuella framtida undersökningar vid misstanke om återfall.

9.3.1.4 Positronemissionstomografi med datortomografi (PET-DT)

PET-DT med isotopen fluor-18 kopplad till transportören fluoro-2-deoxyglukos (FDG)), som visualiserar sockermetabolism, kan vara ett hjälpmedel för att detektera 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. Den spatiala upplösningen för PET-DT är emellertid för låg för att bedöma invasion i myometrium och cervix.

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] samt i den kanadensiska ACRIN-studien [80] rapporteras sensitivitet 65–72 %, specificitet 94–96 % och AUC 0,82–0,97 för att detektera lymfkörtelmetastaser, högre jämfört med enbart DT.

Sammanfattningsvis har PET-DT hög diagnostisk tillförlitlighet för att detektera såväl pelvina som paraaortala lymfkörtelmetastaser. Även om metoden begränsas av relativt låg sensitivitet, kan den ändå ha ett värde i beslutsfattandet på grund av den höga specificiteten [60, 79].

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. Vid misstanke om nedväxt i cervix, eller om det är oklart om det rör sig om en livmoderkroppscancer- eller livmoderhalscancer, utförs MRT för att få säkrare information. Utförd bilddiagnostik ska kunna demonstreras på multidisciplinära konferenser där man gör den sammanlagda bedömningen inför behandlingsbeslutet.

9.3.2.2 Tumörspridning

Bedömningen av tumörspridning kan utföras med DT torax-buk med intravenöst kontrastmedel. Vid bildtolkningen är kännedom om tumörens histologi och lokala utbredning betydelsefull, varför denna information, om möjligt, bör anges i röntgenremissen. 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 kontaktsjuksköterska, alternativt kontaktuppgifter till kontaktsjuksköterska på behandlande klinik.

Vid livmoderkroppscancer är det vanligt att kvinnan får cancerbeskedet i samband med PAD-svaret i öppenvården eller på en kvinnoklinik dit hon sökt p.g.a. 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 närmast. 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 samt mindre oro [81, 82]. 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 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 behandling 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 kring undersökningar och behandling.
- 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.



KAPITEL 10

Kategorisering av tumören

Rekommendationer**Följande bör besvaras i ett diagnostiskt PAD-utlåtande:**

- om cancer föreligger
- histologisk typ
- låg- vs höggradig vid endometrioid typ
- molekylär klassificering rekommenderas, förutsatt att tillräckligt med material finns (POLE-muterade, dMMR/MSI high, NSMP/p53 wt, p53-abnormal).

Följande bör besvaras i ett postoperativt PAD-utlåtande:

- histologisk typ
- låg- vs 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)
- cervikal stromainvasion
- extrauterin spridning inklusive växt på 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), dvs. indelning utifrån undergrupperna POLE-muterade, dMMR/MSI high, NSMP/p53wt, p53-abnormal
- analys av östrogenreceptorer (ER) och progesteronreceptorer (PgR).

10.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Ett välbevarat och välfixerat preparat gör att specialanalyser (immunhistokemi och molekyllär diagnostik) kan göras med bästa möjliga kvalitet, vilket kan vara avgörande för diagnostik och subtypning. Preparatet ska (om möjligt) besvaras med tumörtyp enligt WHO och utbredning enligt FIGO:s stadieindelning, samt kirurgiska marginaler eftersom detta påverkar val av behandling.

Om tillräckligt tumörmaterial finns från diagnostiskt preparat bör molekyllär klassificering göras från detta för att inte fördröja diagnostiken [83].

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 paraffinbäddning.

Vid formalinfixering efter hysterektomi ska uterus-kaviteten 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 [\[84\]](#).

HE + cytokeratin, nivåsnittning på 200 mm samt ny HE.

Det rekommenderas starkt att färskfruset tumörmaterial samt 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, respektive djupväxt och frågeställning med adekvat anamnestisk information: sjukhistoria, ärftlighet, hormonstatus, hormonbehandling eller annan behandling, relevanta röntgenfynd och laboratoriedata
- beskrivning av vilka preparat som medföljer inklusive provtagnings- eller operationsmetod och preparatmärkningsinformation
- ev. redan utförda tilläggsanalyser (molekylär analys eller immunhistokemi för MMR och p53) på tidigare biopsimaterial
- vilket datum preparaten är tagna
- namn på insändande läkare och avdelning, samt eventuell annan betalande avdelning.

10.4 Klassificering av tumören

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

- om cancer föreligger
- histologisk typ
- höggradig och låggradig tumör vid endometrioid typ (enligt WHO 2020)
- molekylär klassificering för indelning i de fyra molekylära subtyperna: POLE-muterade, dMMR/MSI high, NSMP/p53 wt, p53-abnormal (genom genpanel eller analys i sekvens enligt avsnitt [10.4.4 Molekylära undersökningar](#)).

Följande bör besvaras i ett postoperativt PAD-utlåtande:

- histologisk typ
- höggradig/låggradig vid endometrioida tumörer
- myometrieinvasion (intramukosal, mindre än, eller till och med halva myometriets tjocklek eller mer)
- tumörstorlek, största diameter
- invasion i kärl (lymf- och blod-)
- tumörlokalisering
- 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 tumörhård $>0,2$ mm och makrometastas definieras som tumörhård >2 mm.
- separat information om antalet lymfkörtlar med enbart "Isolerade Tumörceller (ITC) vilket motsvaras av maligna cellkluster $\leq 0,2$ mm och < 200 celler. Dessa kodas med pN0(i+), det vill säga inte som egentlig metastas. Se [KVASt-dokument för bröstcancer](#).
- molekyllär klassificering för indelning i de fyra molekyllära subtyperna: *POLE*-muterade, dMMR/MSI high, NSMP/p53 wt, p53-abnormal (genom genpanel eller analys i sekvens enligt avsnitt [10.4.4 Molekyllära undersökningar](#)) om detta inte är utsvaret i det preoperativa PAD-utlåtandet.
- uttryck av östrogenreceptorer (ER) och progesteronreceptorer (PgR).

Svarsdelen ska även innehålla:

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

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 molekyllära grupper.

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



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

The Cancer Genome Atlas (TCGA) har senaste åren arbetat fram en klassificering av livmoderkroppscancer i fyra molekylära grupper baserat på sekvenseringsdata: 1. POLE-muterade: Ultramuterade (> 100 mutationer per miljon baspar (mut/Mb) med patogena variationer i exonukleasdomänen av DNA polymeras epsilon (POLE); 2. Mikrosatellitinstabila: hypermuterade (10100 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-signalerings. Dessa grupper är baserade på sekvenseringsdata men man har i flera stora kliniska kohorter arbetat fram surrogatmarkörer som kan användas för klassificering och som är genomförbara i klinisk praxis.

10.4.1 Klassifikationsregler

Livmoderkroppscancer ska klassificeras enligt WHO 2020 [42]. *Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN)* har ersatt begreppet *endometriehyperplasi med atypi*.

10.4.1.1 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 [83]. Undantag kan vara aktuellt inför eventuell fertilitetsbevarande behandling.

Låggradig endometrioid cancer:

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

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

Höggradig endometrioid cancer:

FIGO-grad 3: mer än 50 % solid tumörkomponent. Skivepiteldifferentiering och morulabildning ses ofta i endometrioid cancer, men utesluts i bedömningen av andelen solid tumörkomponent.

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

De serösa och klarcelliga typerna ska inte graderas.

10.4.2 Histologiska undergrupper

Molekylär klassificering förväntas få allt större betydelse framöver och kompletterar de histologiska undergrupperna för riskklassificering.

10.4.2.1 Endometrioida adenokarcinom

Den vanligaste histologiska undergruppen är endometrioida adenokarcinom som utgör ca 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 andel solid växt i tumören. Tumörer av FIGO-grad 1, 2 och 3 utgör cirka 43 %, 38 % respektive 17 % av de endometrioida adenokarcinomen i endometriet enligt material i kvalitetsregistret [51]. Vid höggradig nukleär atypi i mer än 50 % av cellerna uppgraderas tumören till nästkommande FIGO-grad. Skivepiteldifferentiering och morulabildning utesluts i bedömningen av solid tumörkomponent [42, 85].

10.4.2.2 Seröst adenokarcinom

Serös cancer utgör cirka ca. 10 % av adenokarcinomen. SEIC, Serous Endometrial Intraepithelial Carcinoma, är en icke-invasiv prekursor till seröst adenokarcinom. Ofta uppträder denna i en endometriepolyp eller på endometriets yta i ett atrofiskt endometrium. Risk för spridning finns vid intraepitelial växt. Serösa cancrar är vanligen aneuploida. 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 förlust av MMR-proteiner oftast ses i endometrioida tumörer. Användning av dessa rekommenderas enligt nya europeiska riktlinjer [60].

10.4.2.3 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, 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 metaplasia eller områden med skivepitelmetaplasia, som kan likna klarcellscancer, men områden med skivepiteldifferentiering och typiska endometrioida körtlar brukar ses. Arias-Stellas fenomen ter sig också klarcelliga men har låg proliferation och ofta samtidig decidualförekomst.

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

10.4.2.4 Övriga tumörtyper

10.4.2.4.1 Blandade (mixed) adenokarcinom

En blandad livmoderkroppscancer är sammansatt av minst 2 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.

10.4.2.4.2 Karcinosarkom (malign mesodermal Müllersk blandtumör)

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

10.4.2.4.3 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 I eller II) av endometrioida karcinom.

10.4.2.4.4 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 Immunhistokemi

Det morfologiska underlaget kan vara tillräckligt för att ställa histologisk diagnos av livmoderkroppscancer. När det finns differentialdiagnostiska svårigheter är immunhistokemiska färgningar till hjälp [\[86-90\]](#).

Vid immunhistokemiska färgningar är lågradiga endometrioida tumörer vanligen negativa för p16 och uppvisar wild type infärgning för p53, medan de oftast är dubbelpositiva för både östrogenreceptorer (ER) och progesteronreceptorer (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 [\[86, 87\]](#). Se även [tabell 1](#). ER- och PgR-färgningar uppvisar oftast svagare uttryck jämfört med högre differentierade tumörer.

Fläckvis, fokal eller svag (wilde 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 lågradiga endometrioida tumörer och serös cancer. Vid uttalade cellatypier ska serös cancer övervägas även vid glandulärt växtsätt [\[86, 87\]](#). 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 klassificeras som p16-positiva. Fläckvis färgning är ospecifik.

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



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	-

10.4.4 Molekylära undersökningar

Under de senaste åren har det blivit alltmer uppenbart att den traditionella klassificeringen av livmoderkroppscancer brister i reproducerbarhet och resulterar i heterogena molekulära subgrupper, vilket försvårar implementering av precisionsmedicin och införandet av målriktad behandling. The Cancer Genome Atlas (TCGA) föreslog en klassificering av livmoderkroppscancer i fyra distinkta molekulära 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 [\[91\]](#).

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

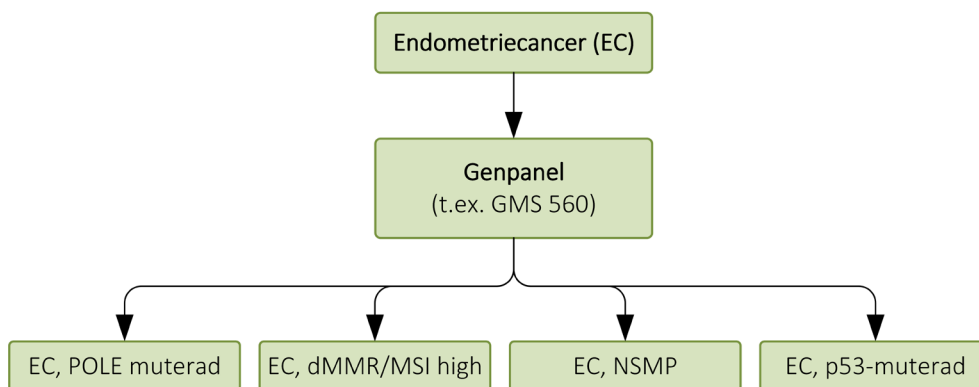
1. POLE-muterade
2. dMMR/MSI high
3. p53-abnormal
4. No specific molecular profile, NSMP/p53 wt.

Tabell 2. Molekylär klassificering och histopatologiska karaktäristika [92]

	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, Lynch syndrom	Högre BMI	Lägre BMI, avancerat stadium
Prognos	Utmärkt	Intermediär	Intermediär	Dålig
Diagnostiskt test	Genpanel, riktad hotspot analys	Genpanel, MMR-IHC	Ingen specifik molekylär profil	Genpanel, p53-IHC

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

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. Detta för att den molekylära klassificeringen ska hinna bli klar vid tidpunkten för 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 där 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 ”multi-classifiers”, dvs. klassas som både *POLE*-muterade och antingen dMMR/MSI-H eller p53-abnormal. Vid samtidig *POLE*-mutation och p53-abnormal ska tumören klassas som *POLE*-muterad; vid samtidig dMMR/MSI-H och p53-abnormal som dMMR/MSI-H. Vid samtidig *POLE*-mutation och dMMR är data mer begränsad, och remiss till onkogenetisk mottagning för testning för Lynchs syndrom rekommenderas.

Gruppen NSMP innehåller en stor andel ER/PgR-positiva tumörer, där ER-positivitet verkar vara associerat med förbättrad prognos [93].

10.4.5 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 att denna bedömning kan medföra en annan behandling [94]. Eftersom antalet patologer i Sverige som är specialiserade på gynekologiska maligniteter är begränsat, bedömer vårdprogramgruppen 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.

Andelen PAD som eftergranskas bör dock vara så hög som möjligt i relation till lokala och regionala resurser, och enligt SVF-kriterier ligger önskad nivå på > 50 %.

10.4.6 Stadieindelning

Stadieindelningen för livmodercancer är kirurgisk, baserade på postoperativa fynd sedan FIGO 1988 och uppdaterades i FIGO 2009 [95]. För patienter som inte opererats används en äldre klinisk stadieindelning (FIGO 1971). Nyligen har en ny stadieindelning publicerats, FIGO 2023, i vilken histopatologiska riskfaktorer och molekyärgenetiska faktorer har adderats för att bättre avspegla prognosen [96]. Det är ett helt nytt sätt att se på stadieindelning för gynekologiska tumörer men det finns liknande stadieindelningar för andra tumörformer, tex bröstcancer sedan 2018 [97]. Strävan är att återspegla prognosen och om möjligt vara ett underlag för behandlingsrekommendationer. I FIGO 2023 finns det fler substadier än i FIGO 2009 och de varierar beroende på om det är aggressiv eller icke-aggressiv histologi, om LVSI finns och i de fall molekyärgenetiska analyser är kända så tas de hänsyn till. Det har kommit några publikationer som verifierar den prognostiska träffsäkerheten i retrospektiva material, bl.a. Schwameis et al, 2023 [98] och Matsuo et al, 2023 [99]. Den nya stadieindelningen planerar att införas under 2025 samtidigt med motsvarande ändringar i Kvalitetsregistret för gynekologisk cancer och inkluderas därför inte i denna version.



Tabell 3. Stadiindelning 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 parametreväxt
IIIC	Metastaser till bäckenkörtlar och/eller paraaortala lymfkörtlar
IIIC1	Positiva bäckenkörtlar
IIIC2	Positiva paraaortala körtlar oavsett positiva eller negativa bäckenkörtlar
Stadium IV	Spridning till blåsa och/eller rektum och/eller fjärrmetastaser
IVA	Spridning till blåsa och/eller rektum
IVB	Fjärrmetastaser, inkluderande intraabdominala metastaser och/eller ljumskmetastaser

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

KAPITEL 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 kring 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 där det finns tveksamhet om eventuell efterföljande behandling enligt rekommendationerna i detta vårdprogram.

I detta vårdprogram definieras multidisciplinär konferens, MDK, som en diskussion om patientens omhändertagande med patolog, gynekologisk tumörkirurg, gynekologisk onkolog samt bilddiagnostiker.

Kontaktsjuksköterskan bör närvara vid konferensen. Denna diskussion behöver inte nödvändigtvis ha ägt rum vid ett och samma tillfälle, men samtliga ovanstående specialister ska ha fört diskussionen i närtid (inom en vecka) och på ett strukturerat och förberett sätt enligt nedan. Tiden för en MDK ska vara schemalagd och regelbundet återkommande.

Observationella studier talar för att samarbete över specialitetsgränserna och gemensam bedömning ger ett bättre grundat behandlingsbeslut, förutsättningar för effektivare vårdkedjor med minskade ledtider och ökar deltagandet i kliniska studier [100]. 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 [101, 102]. I majoriteten av fallen beror detta på



en ändrad histologisk bedömning. I en studie rapporteras att den radiologiska bedömningen ändrades i 10 % av fallen [102]. Effekterna på överlevnad har inte studerats vid gynekologisk cancer, men en positiv effekt har rapporterats vid bland annat tjock- och ändtarmscancer [100].

I en systematisk översikt studerades faktorer som kan inverka på kvaliteten av MDK för kliniskt beslutsfattande [103]. Tidsbrist, för många fall, för få deltagare samt bristande ledarskap och samarbete bidrar till otillräckligt informationsunderlag och försämring av beslutsfattandet. I en interventionsstudie omfattande 1 421 patienter var otillräcklig bild- och funktionsmedicinsk information och bristande histologisk information de vanligaste orsakerna till fördröjt beslutsfattande [104]. 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.

KAPITEL 12

Primär behandling

12.1 Val av behandling

Rekommendationer

- Kirurgi, i första hand minimalinvasiv, bör vara den första terapeutiska åtgärden för majoriteten av patienter med livmoderkroppscancer. Den ska minst omfatta hysterektomi och bilateral salpingooforektomi (SOEB). (++++). Omentresektion/större omentbiopsi bör utföras vid icke-endometrioid subtyp.
- I utvalda fall kan fertilitetsbevarande behandling (avsnitt [12.4 Fertilitetsbevarande handläggning](#)) eller sparande av äggstockar (avsnitt [12.2.1 Bevarande av äggstockar](#)) övervägas.
- Portvaktskörteldiagnostik kan med stor säkerhet detektera lymfkörtelmetastasering i bäckenet. (+++) Metoden bör användas för alla patienter som bedöms klara postoperativ behandling.
- Omfattningen av kirurgi och eventuell postoperativ behandling avgörs med stor hänsyn till ålder och samsjuklighet.
- Vid avancerad sjukdom är behandlingen individuell och patienten bör diskuteras vid MDK.
- De flesta patienter med endometrioid subtyp och avsaknad av p53-mutation och stadium I–II är färdigbehandlade efter det kirurgiska ingreppet. (++)
- Patienter med stadium I–II och icke-endometrioid subtyp eller p53-muterad/abnormal rekommenderas postoperativ adjuvant cytostatikabehandling liksom patienter med stadium II och höggradig endometrioid subtyp med djupväxt. (+)
- Patienter med stadium I–II och POLE-muterad tumör, oavsett histologi och djupväxt, rekommenderas inte adjuvant onkologisk behandling. (++)
- Patienter med sjukdom i stadium III A oavsett histologi och molekyllär subtyp rekommenderas postoperativ adjuvant cytostatikabehandling. (++)



- Patienter med sjukdom i stadium III B, oavsett histologi och molekyllär subtyp, rekommenderas postoperativ adjuvant cytostatikabehandling och strålbehandling i någon form. (++)
- Patienter i stadium III C, oavsett histologi och molekyllär subtyp, rekommenderas postoperativ adjuvant cytostatikabehandling och strålbehandling. (++)
- Patienter med sjukdom i stadium IV rekommenderas vanligen cytostatikabehandling och i vissa fall strålbehandling beroende på eventuell kvarvarande tumör eller primär tumörutbredning. (++)
- När cytostatikabehandling rekommenderas är det i första hand en kombination av karboplatin (AUC 5) och paklitaxel (175 mg/m²), 4–6 cykler med 3 veckors intervall. (++)
- Patienter med avancerad sjukdom (stadium III-IV) och dMMR/MSI-H där kurativt syftande behandling inte är möjlig, rekommenderas dostarlimab i kombination med karboplatin och paklitaxel följt av dostarlimab till progress eller intolerabel toxicitet, dock maximalt 2 år (++++).
- Det finns ingen säker evidens för preoperativ cytostatikabehandling i syfte att krympa tumören inför kirurgi varför detta inte rekommenderas annat än i selekterade fall.

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

En del patienter är olämpliga för kirurgi, till följd av allmäntillstånd eller samsjuklighet. Kurativt syftande intrakavitär brachyterapi eller palliativ extern strålbehandling kan då vara ett alternativ. De europeiska riktlinjerna år 2021 [60] avspeglar fortfarande brist på solida data gällande adjuvant behandling. Som tidigare varierar riktlinjerna utifrån behandlingstraditioner i de olika europeiska länderna.

12.1.1 Preoperativ bedömning

I och med implementeringen av portvaktstörtdiagnostik som rutin på alla livmoderkroppscancerpatienter som bedöms tåla postoperativ onkologisk behandling, bortfaller behovet av rutinmässig hög–låg-riskgruppering baserat på myometrievinvasion eller cervixengagemang.

Vid utredning inför eventuell fertilitetsbevarande behandling krävs en mer utförlig preoperativ bedömning av myometrieinvasion med både ultraljud och MR, vilket även är aktuellt om ovarialsparande kirurgi är påtänkt.

12.1.2 Postoperativ riskbedömning och prognostiska faktorer

Den postoperativa riskbedömningen syftar till att hitta de patienter som har ökad risk för återfall och avgöra om postoperativ behandling är indicerad. Ställningstagandet till postoperativ behandling bör baseras på traditionella riskfaktorer såsom stadium, icke-endometrioid samt höggradig endometrioid histopatologi, och djupväxt $\geq 50\%$ i myometriet, men molekylär klassificering ger också ytterligare information som kan styra val av behandling.

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

LVSI som innebär tumörinväxt i lymf/blodkärl, 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 [105]. 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 [106]. LVSI kan vara en faktor som vägs in i bedömningen om en patient som inte genomgått lymkörteldiagnostik bör reopereras.

Behandlingsprediktiva faktorer är sådana som kan förutse effekt av behandling. Patienter med tumörer med defekta MMR-proteiner/MSI-H har en högre sannolikhet att svara på behandling med immunterapi. Tumörens hormonreceptorstatus (ER och PgR) kan ge stöd för hormonell behandling vid återfall [105].



12.2 Kirurgi

Minimalinvasiv kirurgi är förstahandsvalet för det stora flertalet kvinnor med livmoderkroppscancer [107]. Undantag utgör kvinnor med kirurgisk eller anesthesiologisk 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 undersökning av hela bukhålan inklusive oment, diafragma, lever, tarmpaket och peritoneum. Resultatet av denna undersökning ska framgå av operationsberättelsen.

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

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

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

Operation vid spridd tumör. Vid spridd tumör i bukhålan kan primärkirurgi utföras med målet att uppnå makroskopisk tumörfrihet innefattande makroskopiskt förstörade körtlar [108].

12.2.1 Bevarande av äggstockar

Bevarande av äggstockar hos premenopausala kvinnor kan övervägas vid EIN eller lågradig livmoderkroppscancer med ytlig myometrieinvasion [109].

Förutsättningen är att äggstockarna är av normalt utseende vid transvaginalt ultraljud och peroperativ inspektion. Salpingektomi bör utföras.

Stadieindelning med portvaktstörteldiagnostik utförs enligt avsnitt [12.2.2 Portvaktstörteldiagnostik](#) även i de fall äggstockarna sparas. BRCA1–2-mutation, Lynchs syndrom eller annan relevant ärftlighet för cancer utgör kontraindikation för ovariesparande kirurgi [60].

Vid överraskande fynd av lågradig 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 tar man ställning till kompletterande ooforektomi, restaging och/eller postoperativ onkologisk behandling enligt [12.2.2.5 Restaging kirurgi](#).

12.2.2 Portvaktsskörteldiagnostik

Detektion av portvaktsskörtlar (Sentinel Lymph Nodes, SLN) vid livmoderkroppscancer som alternativ till preoperativ riskgruppering och full körtelutrymning vid förmodad högriskcancer har flera avgörande fördelar:

- Samtliga kvinnor med livmoderkroppscancer kan erbjudas tillförlitlig kirurgisk stadiindelning.
- Konsekvenserna av en felaktig preoperativ riskgruppering minskar.
- Den preoperativa utredningen förenklas när rutinmässig bedömning av myometrieinvasion eller eftergranskning av endometriebiopsier inte längre behöver utföras.
- Andelen patienter med sant isolerade paraaortala metastaser minskareftersom mikroskopisk metastasering till bäckenkörtlar upptäcks via ultrasnittning och immunhistokemi av SLN:er.

12.2.2.1 Bakgrund

Den traditionella riskgrupperingen av livmoderkroppscancer har motiverats av att sjukligheten vid lymfkörtelutrymning ansetts överstiga vinsterna med att identifiera en relativt låg andel metastaser i lågriskgruppen. Detta har emellertid inneburit att spridning till lymfkörtlar har förblivit odiagnostiserad i lågriskgruppen. Lymfkörtelmetastaser har ansetts ovanligt i lågriskgruppen men senare studier som inkluderat ultrasnittning av lymfkörtlar har visat en förekomst på upp till 12 % [[110](#), [111](#)].

Den tidigare preoperativa riskgruppsindelningen baserades på mätning av myometrieinfiltration med ultraljud eller MRT och på histologisk tumörtyp. I en svensk populationsbaserad studie uppvisade ultraljud/MRT en sensitivitet på 62–77 % och en specificitet på 72–81 % för att detektera myometrieinfiltration större än 50 % [[105](#)]. Således både över- och underdiagnostiseras myometrieinfiltrationen i betydande grad. Vidare har ett flertal studier visat att preoperativt diagnostiserad lågradig endometrioid cancer ändras i cirka 8–10 % av fallen till högriskhistologier i operationspreparatet [[53](#), [112](#), [113](#)]. Sammantaget kommer i storleksordningen



25 % av preoperativt förmodade lågriskpatienter att postoperativt visa sig vara felaktigt riskgrupperade.

Ett flertal prospektiva studier har varit avgörande för införandet av portvaktskörteldiagnostik vid livmoderkroppscancer. I den randomiserade FILM-studien visade sig indocyningrönt (ICG) vara överlägset isosulfanblått för detektion av portvaktskörtlar och konkluderar att ICG bör vara förstahandsval av tracer [\[114\]](#). I den första prospektiva studien som utvärderade den diagnostiska säkerheten av SLN (FIRES-studien) uppnådde man en sensitivitet på 97 % för detektion av körtelmetastaser och ett negativt prediktivt värde på närmare 100 %. Dock definierade och inkluderade studien paraaortala SLN:er, vilket från ett lymfanatomiskt och kirurgiskt morbiditetsperspektiv är tveksamt. Räknat på pelvina SLN:er sjönk sensitiviteten till 92 % [\[115\]](#). Svagheten i studien var dock huvudsakligen att bilateral detektion av portvaktslymfkörtlar endast uppnåddes i drygt 50 %, vilket innebar att en stor andel kvinnor ändå fick genomgå någon form av lymfkörtelutrymning.

I den svenska studien SHREC studerades SLN i bäckenet som ett alternativ till komplett körtelutrymning bland 257 kvinnor med högrisk-livmoderkroppscancer [\[116\]](#). 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 % kvinnor 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 %. Skillnaden i graden av kartläggning av portvaktslymfkörtlar mellan de två studierna FIRES och SHREC understryker vikten av kirurgisk vana [\[117, 118\]](#). 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 SLN jämfört med full körtelutrymning [\[119, 120\]](#).

Det vetenskapliga stödet för SLN baseras främst på kvinnor med högrisklivmoderkroppscancer, men är rimligen applicerbart även på lågriskgruppen. För denna grupp är dock avvägningen mellan potentiellt ökad kirurgiskt orsakad sjuklighet och förbättrad diagnostik viktig. I SHREC-studien noterades inga intraoperativa komplikationer relaterade till detektion eller extirpation av SLN. En nyligen publicerad studie från Sverige ger stöd för att anatomisk kartläggning av de lymfkörtlar som vanligen identifieras som

portvaktslymfkörtlar i kombination med mycket hög lyckandegrad minimerar behovet av kompletterande full körtelutrymning vid utebliven kartläggning [110].

12.2.2.2 Implementering

Sammantaget rekommenderas att den absoluta majoriteten av kvinnor med livmoderkroppscancer erbjuds detektion av portvaktslymfkörtlar. Det finns stark evidens för att detektion av SLN ska centraliseras till universitetskliniker och att det utförs av ett begränsat antal kirurger som speciellt utbildats i tekniken. Patienter som av ålders- eller samsjuklighetsskäl inte bedöms vara betjänta av adjuvant onkologisk behandling eller med lokalt avancerad eller metastaserad cancer ska också undantas. Vid anestesilogisk kontraindikation till minimalinvasiv kirurgi bör detektion av SLN med anpassad öppen teknik eftersträvas. Om sådan saknas kan anatomiskt baserad körteldiagnostik tillämpas (se nedan). Högt BMI är inte en kontraindikation till SLN eller minimalinvasiv teknik utan bör snarast betraktas som en tilläggsindikation.

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 SLN med minimalinvasiv kirurgi [119].

En fortlöpande nationell kvalitetssäkring av SLN-konceptet bör inkludera:

- analys av andelen patienter med livmoderkroppscancer som genomgått adekvat SLN-diagnostik
- analys av frekvensen av faktiskt erhållna/förväntade lymfkörtelmetastaser i förhållande till histologi
- frekvensen av intraoperativa och postoperativa komplikationer associerade med detektion och borttagande av SLN
- nationellt samarbete rörande utbildning i SLN-teknik
- underlag för nationellt forskningssamarbete.

12.2.2.3 Kirurgisk teknik för att detektera portvaktskörtlar

Detektion av portvaktslymfkörtlar ska ske längs de övre paracervikala banorna medan detektion av portvaktslymfkörtlar längs de nedre paracervikala, presakrala banorna, vilket också är tekniskt mera komplicerat, kan undvaras då risken för isolerade körtelmetastaser presakralt är mindre än 3 % (avvakta publikation).



Detektion av portvaktskörtlar ska utföras innan hysterektomin och inleds med injektion av 4 x 0,25 ml, 2,5 mg/ml indocyaningrönt (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 lymfovaskulära vävnaden med lymfbanor från uterus till bäckenväggarna behålls intakt. Därefter bedöms ICG-upptaget i lymfbanor och lymfkörtlar. Ipsilateral reinjektion av ICG rekommenderas vid uteblivet ICG-upptag.

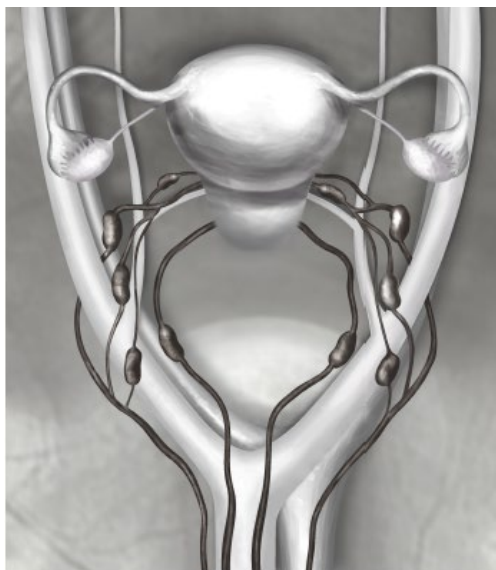
Två typer av ICG-baserade portvaktskörtlar kan definieras: typ 1 utgörs av ICG-positiv körtel med en afferent ICG-positiv lymfbana, medan typ 2 definieras som en ICG-negativ lymfkörtel med en afferent lymfbana i avsaknad av andra ICG-positiva ipsilaterala körtlar. Parallella lymfbanor förekommer frekvent och en detektion av portvaktslymfkörtlar ska alltid innefatta bedömning av körtlar i obturatorlogen (den vanligaste lokaliseringen för isolerade körtelmetastaser) och körtlar medialt och lateralt om a. iliaca externa. I tillägg ska makroskopiskt misstänkta körtlar oavsett ovanstående alltid avlägsnas.

Den parauterina lymfovaskulära vävnaden (PULT) förbinder uterus med körtlar mera lateralt och innehåller körtlar i upp till 40% av patienterna. Om körtlar identifieras makroskopisk bör dessa avlägsnas och histologiskt behandlas som SLNs.

I avsaknad av portvaktskörtlar typ 1–2 definierade enligt ovan, kan lymfkörtlar på anatomiskt typiska lokaliseringer utföras (portvaktskörtel ”anatomisk”). 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 lokaliseringarna). Se [figur 5](#).

Samtliga portvaktskörtlar ska genomgå ultrasnittning och immunhistokemi.

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

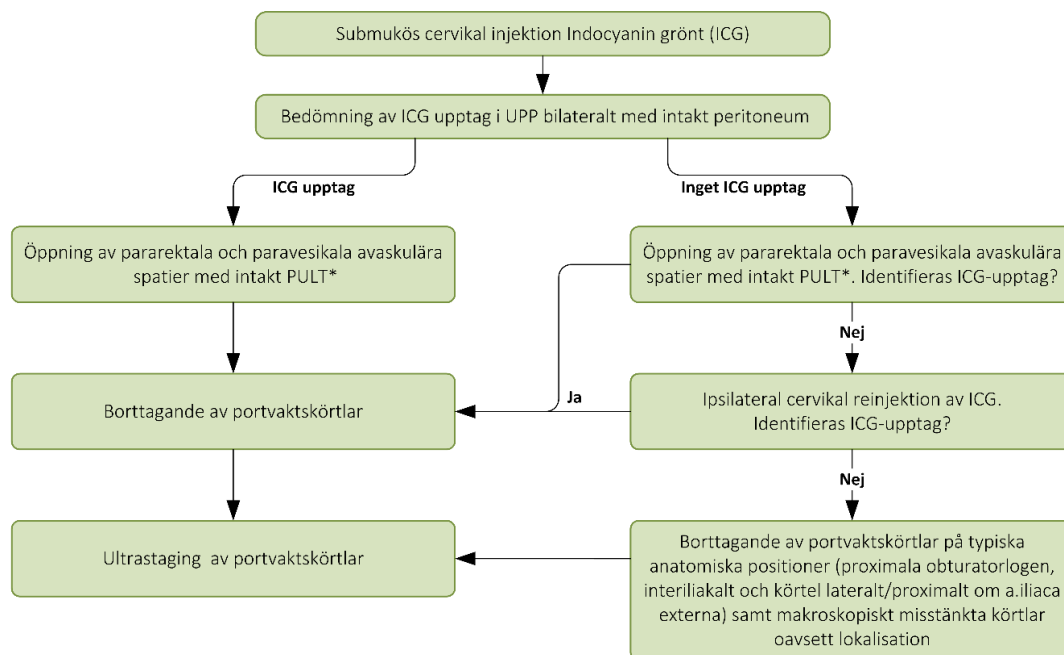


Luhrs Bollino Persson Gynecol Oncol 2022 Jun;165(3).

12.2.2.4 Adekvat portvaktskörteldetektion

För att betraktas som en fullgod ersättning för en körtelutrymning i bäckenet ska enligt beskrivning ovan 2 portvaktskörtlar/bäckenvägg typ 1–2 eftersträvas eller minst 3 portvaktskörtel ”anatomy” detekteras per bäckenvägg.

Figur 6. Algoritm för sentinel node



* PULT= Parauterina Lymfovaskulära vävnaden



12.2.2.5 Restaging kirurgi

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

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

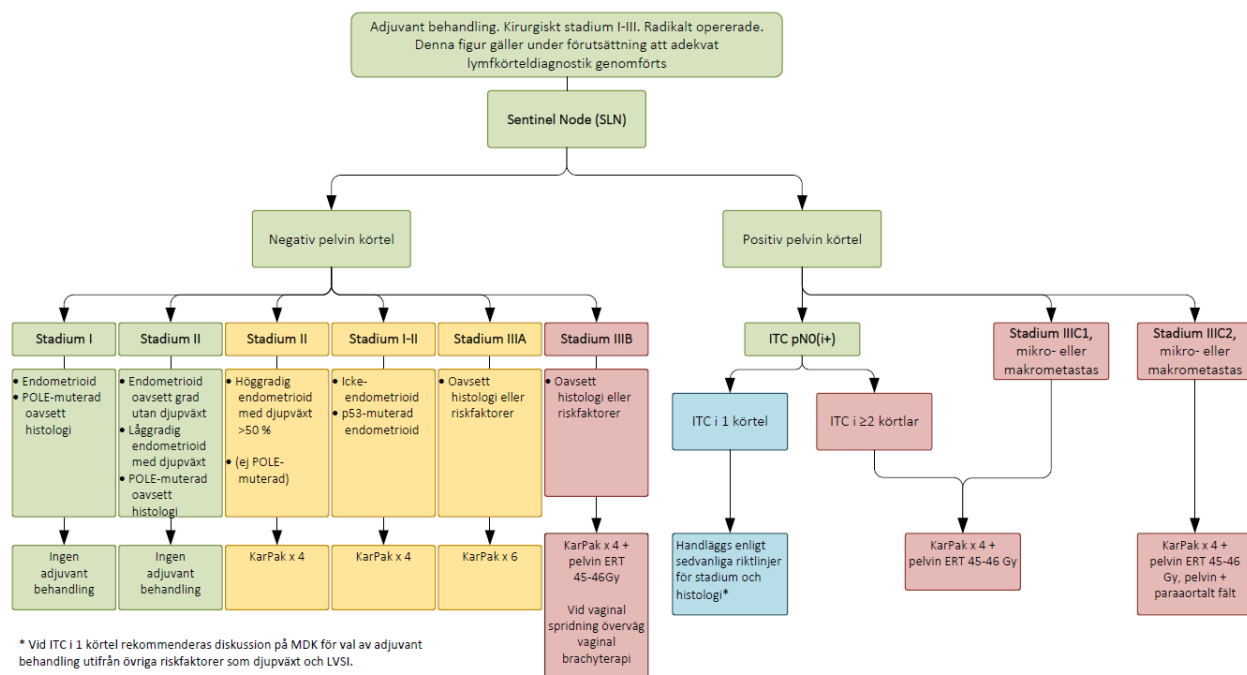
Om portvaktskörteldiagnostik inte har utförts vid primärkirurgi bör restaging utföras i följande fall:

- vid upptäckt av icke-endometrioid adenokarcinom
- vid fynd av endometrioid adenokarcinom med någon av följande riskfaktorer:
 - invasion i cervixstroma
 - myometrieinvasion > 50 %
 - höggradig endometrioid tumör
 - LVSI
 - p53-abnormal

Som alternativ till full pelvin körtelutrymning kan portvaktskörteldiagnostik (inklusive ultrastaging) utföras med anatomisk portvaktskörtelteknik [\[110\]](#). (Se avsnitt [12.2.3 Kirurgisk teknik för att detektera portvaktskörtlar](#).)

12.3 Onkologisk behandling

Figur 7. Postoperativ behandling för patienter med kirurgiskt stadium I–III, 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 lymfkörteldiagnostik och har stadium IB–IIIA, p53-abnormal eller icke-endometrioid histologi bör diskussion angående reoperation med lymfkörteldiagnostik ske på MDK. Om lymfkörteldiagnostik sker och detta ger ett högre stadium behandlas patienten utifrån detta. Om patienten inte genomgår lymfkörteldiagnostik ändras inte den onkologiska handläggningen som rekommenderas utifrån övriga riskfaktorer som stadium och histologi och molekylära subtyper.

12.3.1 Primär läkemedelsbehandling

12.3.1.1 Cytostatikabehandling

Kombinationen av karboplatin och paklitaxel (KarPak) betraktas som första linjens behandling vid livmoderkroppscancer.

Cisplatin, karboplatin, doxorubicin och paklitaxel har alla uppvisat aktivitet i ett flertal fas II-studier. I en fas III-studie från år 2004 påvisades att kombinationen cisplatin, doxorubicin och paklitaxel gav en högre totalöverlevnad (OS) än kombinationen cisplatin och doxorubicin



men till priset av oacceptabel toxicitet [121]. I en senare studie presenterade Miller et al. På ASCO 2012 att kombinationen karboplatin och paklitaxel (KarPak) inte var sämre än trippelbehandlingen [122]. KarPak betraktas efter detta som förstahandsvalet vid livmoderkroppscancer.

12.3.1.2 Preoperativ cytostatikabehandling (NACT)

Vid spridd äggstockscancer har man ofta god effekt av cytostatika i syfte att krympa tumören inför kirurgi, varför man tänkt att motsvarande skulle kunna gälla för livmoderkroppscancer. Inga randomiserade studier finns vid livmoderkroppscancer, men mindre retrospektiva studier talar för en sämre effekt än vid äggstockscancer. I ett par nyare studier kunde dock 40–60 % genomgå fördröjd primärkirurgi efter NACT [123, 124]. I dagsläget finns dock inte tillräcklig evidens för att rekommendera NACT, men det kan övervägas i utvalda fall [60].

12.3.1.3 Adjuvant (postoperativ) cytostatikabehandling

Ett flertal studier har utförts för att klargöra om cytostatika 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 studierna har varit negativa.

Vid tumörsjukdom begränsad till uterus (stadium I–II) saknas idag evidens för nytta av adjuvant cytostatikabehandling. ENGOT EN 2-studien inkluderade patienter med högriskhistologi i stadium I–II där man randomiserade till KarPak x 6 eller enbart kontroller. Inklusionen är avslutad men uppföljningsfasen pågår. Den enda studie med relativt stor andel patienter i tidigt stadium som visat fördel för tillägg av cytostatika är en randomiserad studie som inkluderade patienter med stadium I–II, samt med positiv buksköljvätska (då klassificerat som stadium IIIA) med i huvudsak högriskhistologi. Patienterna fick postoperativ extern strålbehandling +/- vaginal brachyterapi och randomiserades till 4 kurer cytostatika (växlande regimer, i början mest cisplatin/doxorubicin och senare KarPak), eller ingen ytterligare behandling. Man fann att de som fått tillägg av cytostatika hade en signifikant längre progressionsfri överlevnad [125]. När dessa data poolades med en italiensk studie med liknande design kunde även en signifikant förlängd cancerspecifik överlevnad och en trend till förbättrad totalöverlevnad konstateras i gruppen som fått postoperativa cytostatika [126].

Internationellt växlar det hur gruppen i stadium I–II med icke-endometrioid histologi behandlas i brist på bra evidens. I Sverige liksom i andra länder styr förekomst av icke-endometrioid tumörcellskomponent (helt eller blandtumör) val av behandling. I många länder inklusive Sverige ges adjuvant cytostatikabehandling med KarPak, hos oss 4 cykler, i avvaktan på resultatet från ENGOT EN 2-studien där resultat förväntas komma 2024. Även vid höggradig endometrioid cancer med djupväxt i stadium II rekommenderas denna behandling. Med tanke på svag evidens för adjuvant behandling i tidiga stadier får man alltid överväga nytta/vinst för den enskilda patienten baserat på allmäntillstånd, samsjuklighet och patientens önskemål.

Seröst endometrialt intraepitelialt karcinom (SEIC) är en prekursor till serös livmoderkroppscancer. I de flesta fall uppkommer de i endometriepolyper och växer vanligtvis inte in i myometriet. De bör opereras som en serös livmoderkroppscancer. Om SEIC är ett postoperativt fynd bör patienten genomgå restaging som en serös livmoderkroppscancer. Rekommendationen är i dagsläget att avstå från adjuvant behandling [48]. De bör dock följas som livmoderkroppscancer, eftersom återfallsrisken är 12,5–40 % [44–46].

PORTEC 1 och -2 har visat att patienter med POLE-muterade tumörer har mycket god prognos, oavsett andra kliniska och patologiska variabler. Vidare 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 efter 5 års uppföljning oberoende av lymfkörtelstaging eller om de erhållit adjuvant behandling eller inte [127]. Sammantaget anses patienter med stadium I–II och POLE-mutation (5–15 %) tillhöra lågriskgruppen och bedöms inte vinna på adjuvant cytostatikabehandling [128–131]. Vårdprogramgruppen rekommenderar därför att patienter med stadium I–II och POLE-mutation ska undantas från adjuvant behandling, vilket är i enlighet med europeiska riktlinjer [60, 92].

POLE-mutation är mindre vanligt vid avancerad sjukdom [129, 132]. Hos patienter med POLE-muterad tumör i stadium III kan det vara ett alternativ att avstå från adjuvant behandling, med det finns inga data i nuläget på hur prognosen påverkas om de inte erhållit adjuvant behandling, och ytterligare studier inväntas innan nedtrappning av behandling vid avancerad sjukdom rekommenderas. I den randomiserade fas III-multicenterstudien PORTEC III randomiserades patienter med högriskcancer till adjuvant behandling med antingen kombination av radiokemoterapi följt av 4 cykler KarPak eller enbart strålbehandling. I efterhand har man genomfört molekylär klassificering av alla tumörer, och man kunde då se att patienter med POLE-mutation hade



mycket god prognos oavsett adjuvant behandling (HR för recurrence free survival: 0,079; overall survival: 0,11 i 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 % höggradigt endometrioida). I PORTEC-4a [133] utforskas de-eskalering av adjuvant behandling till patienter med POLE-muterad tumör.

Patienter med p53-muterade tumörer har sämst prognos, oberoende av riskgrupp, typ av adjuvant behandling, tumörtyp eller grad. Dessa patienter (majoriteten av serösa cancrar men även en signifikant andel av övriga histologiska subtyper) verkar ha störst nytta av adjuvant cytostatikabehandling [132]. I PORTEC III sågs ingen skillnad i prognos mellan patienter med serös cancer med p53-mutation och icke-serösa med p53-mutation, och man såg en tydligt förbättrad prognos bland patienterna som lottats till cytostatikaarmen (5-year recurrence free survival efter adjuvant strålbehandling och cytostatika: 59 % versus 36 % efter enbart strålbehandling). I enlighet med europeiska riktlinjer rekommenderas efterbehandling till alla patienter i stadium I och II med p53-muterad tumör, men undantag kan göras om tumören inte infiltrerar myometriet eller är begränsad till en polyp [60, 92]. Patienter med dMMR och NSMP hade en intermediär prognos, med trend till fördel för kombination av cytostatika och strålbehandling i gruppen med NSMP, medan ingen skillnad sågs hos patienter med dMMR [132]. Molekylär klassificering har således potential att förbättra hanteringen av patienter och minska både över- och underbehandling [125].

12.3.1.4 Cytostatikabehandling vid avancerad sjukdom

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

I en Cochranerapport publicerad 2014 konkluderar man att postoperativ cytostatikabehandling tycks öka den progressionsfria överlevnaden (PFS) med cirka 25 % jämfört med postoperativ strålbehandling vid stadium III och IV. Data för OS var inte mogna [134, 135]. Den största effekten såg man vid stadium III och för serös histologi. Vid återfall var fjärrmetastaser vanligast i båda grupperna och medianöverlevnaden endast 1,4 år. Biverkningarna var likartade i båda armarna men med mer neuropatier hos dem som fått cytostatika [136].

I GOG 258, också publicerad 2019 och även den en randomiserad fas III multicenterstudie, randomiserades 736 kvinnor med livmoderkroppscancer

i stadium III och IVA (75 % IIIC) till att postoperativt få antingen enbart cytostatika eller kombinerad cytostatika- och strålbehandling. I cytostatika-armen fick patienterna Kar (AUC 6)/Pak x 6. I kombinationsarmen gavs strålbehandling mot bäckenet 45 Gy med 2 cykler cisplatin följt av Kar (AUC 5–6)/Pak x 4 med benmärgsstöd. Bara 75 % klarade att få de 4 cyklerna KarPak. Som förväntat såg man fler lokala återfall i bäcken och vagina hos dem som inte strålbehandlats. Samtidigt noterades högre förekomst av distansåterfall i kombinationsarmen. Man fann ingen skillnad i PFS mellan armarna. Data på totalöverlevnad är inte mogna än [137]. I båda studierna rekommenderas fortsatt användande av strålbehandlingsmodaliteten.

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 starta med cytostatikabehandling skulle vara gynnsamt för att behandla eventuell fjärrspridning först, och att cytostatikabehandling har sämre effekt i strålbehandlat område. I GOG 258 diskuterar man att man i kommande studier kanske också borde starta med cytostatikabehandlingen och ge strålbehandlingen efteråt [137].

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

Vid portvaktsskörteldiagnostik får man mer detaljerat svar på spridning i lymfkörtlar i bäckenet i form av makrometastaser, mikrometastaser och isolerade tumörceller (ITC) jämfört med traditionell lymfkörtelutrymning. Patienter med makro- och mikrometastaser stadiindelade och behandlas som stadium IIIC, medan ITC inte påverkar stadiindelningen men noteras med N0(i+) efter. Evidens för hur patienter med ITC ska behandlas saknas, de fåtaliga studier som adresserar frågan har pekat på en god prognos, men samtidigt har de flesta fått postoperativ behandling [138–141]. I en studie av lågriskpatienter (låggradig endometrioid stadium IA) som inte erhållit adjuvant behandling, sågs en ökad risk för recidiv bland patienter med ITC jämfört med lymfkörtelnegativa patienter [142]. I Sverige har vi valt att rekommendera att patienter med ITC i en körtel behandlas efter övriga riskfaktorer, medan patienter med ITC i 2 eller flera körtlar betraktas som en mer spridd sjukdom och rekommenderas behandling som stadium IIIC i avvaktan på mer evidens.



I de nya europeiska riktlinjerna nämner man ITC, men konstaterar att dess prognostiska värde är okänt och lämnar inga behandlingsrekommendationer [60]. Som alltid måste patientens allmäntillstånd och samsjuklighet vägas in i detta beslut.

Patienter med spridning till äggstockar eller annan spridning utanför uterus, där indikation för strålbehandling saknas, får i första hand 6 cykler KarPak.

12.3.1.5 Målriktad behandling

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

12.3.1.6 Hormonbehandling

12.3.1.6.1 *Adjuvant (postoperativ) hormonbehandling*

Det finns ingen evidens för nytta av adjuvant hormonbehandling vid livmoderkroppscancer, till skillnad från exempelvis bröstcancer. I en Cochraneanalys från 2014 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 [143].

12.3.1.6.2 *Behandling vid avancerad sjukdom*

Se kapitel 13 Behandling av återfall, avsnitt [13.3.2.2 Hormonbehandling](#).

12.3.1.7 Angiogeneshämmare

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

I övrigt se kapitel 13 Behandling av återfall och avsnitt [13.3.2.3 Angiogeneshämmare](#).

12.3.1.8 Immunterapi

Under 2023 presenterades resultat från fyra stora randomiserade fas III-studier som utvärderade effekten av immunterapi i första linjen vid primärt avancerad eller recidiverande sjukdom (ENGOT-en6/RUBY, NRG-GY018/KEYNOTE-868, ENGOT-en7/AtTEnd och GOG-3041/DUO-E). Samtliga studier har visat en tydligt förbättrad PFS för patienter med

dMMR/MSI-H som erhållit tillägg av immunterapi. Mer utförlig beskrivning av studierna presenteras i kapitel 13 Behandling av 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 nydiagnostiserade patienter med vissa högriskfaktorer som opererats radikalt. [[144](#)].

Baserad på resultaten från RUBY-studien blev kombinationsbehandling med KarPak och dostarlimab godkänd av EMA december 2023. I Sverige rekommenderas patienter med avancerad livmoderkroppscancer (stadium III-IV) med dMMR/MSI-H där kurativ behandling inte är möjlig, behandling med dostarlimab 500 mg i kombination med KarPak var 3:e vecka i 6 cykler, följt av dostarlimab 1 000 mg var 6:e vecka till progress eller intolerabel toxicitet, dock maximalt 2 år.

12.3.1.9 Övriga

Se kapitel 13 Behandling av återfall, avsnitt [13.3.2.4 Övriga läkemedel](#).

12.3.2 Strålbehandling

12.3.2.1 Primär extern strålbehandling (ERT)

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

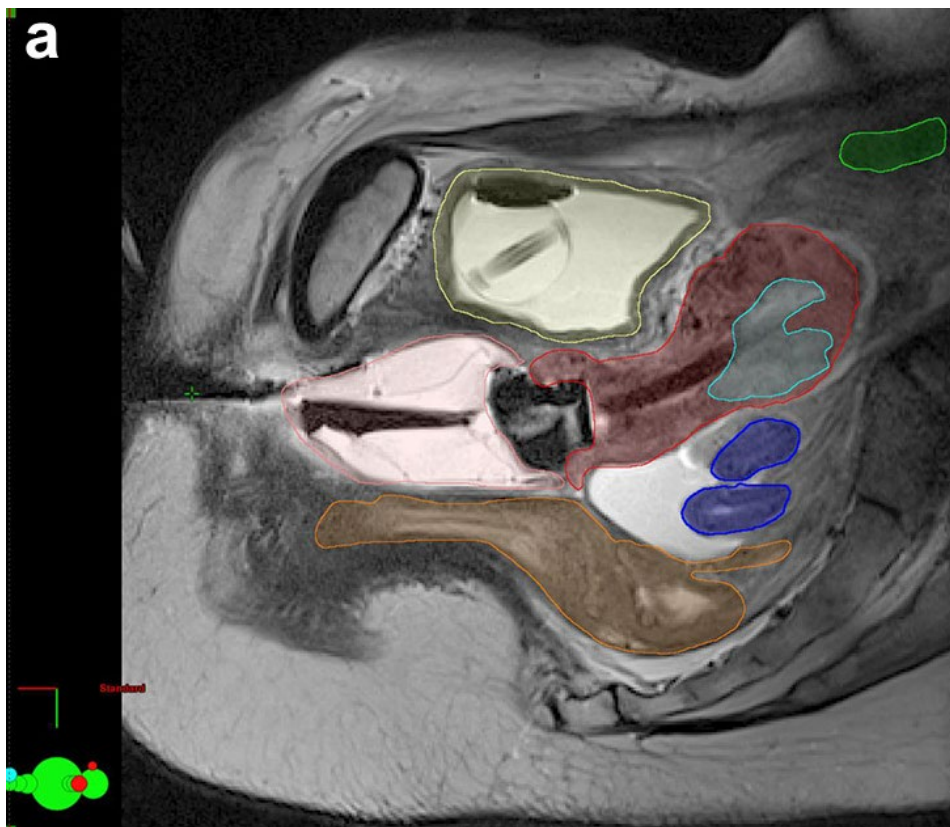
12.3.2.2 Primär intrauterin brachyterapi

Intrauterin brachyterapi är ett alternativ till kirurgi för patienter i kliniskt stadium I–II med hög operationsrisk till följd av samsjuklighet. Behandlingen anses vara kurativ i 70–80 % av fallen [[145-147](#)].

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 [[148](#)] kan HDR-brachyterapi 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 brachyterapi används [[149](#)].

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) [149].



12.3.2.3 Adjuvant (postoperativ) extern strålbehandling (ERT)

Adjuvant postoperativ ERT har använts i syfte att minska risken för lokala körtelåterfall i bäckenet och vaginala metastaser [150]. Ett flertal randomiserade studier har dock samstämmigt visat att strålbehandlingen minskar risken för lokala återfall, men att den inte påverkar 5-årsöverlevnaden i stadium I–II [150–153], varför man nu avstår strålbehandling i denna grupp.

I de uppdaterade europeiska riktlinjerna rekommenderar man vid stadium IIIB–IIIC postoperativ behandling med cytostatika och strålbehandling mot bäckenet [60].

Trots att evidensen för överlevnadsvinst vid postoperativ strålbehandling i stadium III är bristfällig, minskar risken för lokala återfall [137]. Vid redan konstaterad lokal spridning förväntas en större andel lokala återfall jämfört med stadium I–II. Därför rekommenderas fortfarande postoperativ ERT

vid stadium IIIB och IIIC. Vid ERT mot pelvina lymfkörtelstationer och tumörbädd rekommenderas behandling med 1,8–2 Gy/fraktion till en slutdos av 45–46 Gy.

I en studie av Aloisi et al. (2018) [138] på sammanlagt 207 patienter med positiv portvaktscörtel 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) [138]. 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 [138, 140] rekommenderas idag att man avstår från paraaortal strålbehandling vid fynd av positiv portvaktscörtel på de vanligaste stationerna i obturatoriuslogen och vid iliaca externa och interna. 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 [138, 140].

Förekomst av isolerade paraaortala körtelmetastaser är ovanligt. Däremot är paraaortala körtelmetastaser oftast en del i en i övrigt spridd sjukdom där cytostatikabehandling förmodas göra störst nytta. Sammanfattningsvis förordas paraaortal strålbehandling endast i utvalda fall. Paraaortalt strålfält övervägs vid känd paraaortal spridning (till exempel bortopererad paraaortal makrometastas, bulky nodes paraaortalt) [138].

12.3.2.4 Planering av adjuvant postoperativ ERT

Enligt gemensamma riktlinjer från RTOG, NCIC och ESTRO [154, 155] vid adjuvant postoperativ strålbehandling av livmoderkroppscancer med IMRT/VMAT-teknik bör följande ingå i CTV:

Lymfkörtelstationerna vid iliaca communis, interna och externa. Inkluderande av misstänkta lymfkörtlar, lymfocele och 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 körtelmetastisering.



Tabell 4. 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 anterior om kotkroppen i medellinjen (ovan a. iliaca communis bifurkation).
Iliaca externa körtlar	Från bifurkationsnivå av a. iliaca communis utefter till nivå med kraniala delen av caput femoris (då a. iliaca externa blir a. femoralis). 7 mm marginal.
Iliaca interna körtlar	Från bifurkationsnivå av a. iliaca communis, inkluderande dess grenar (obturatorius och hypogastricus) ned till paravaginal vävnad i nivå med vaginaltoppen. 7 mm marginal. I nivå med vaginaltoppen syns kärlen sämre, bakre gräns m. piriformis. Lateral gräns bäckenvägg.
Övre vagina	Från vaginaltoppen ned till 3 cm 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	Anterior 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.

12.3.2.5 Adjuvant postoperativ vaginal strålbehandling (VBT)

Postoperativ vaginal brachyterapi (VBT) har i studier visat sig förebygga isolerade vaginala återfall lika bra som extern strålbehandling men med mindre biverkningar. Dock har man inte kunnat påvisa någon förbättring av den totala överlevnaden [156]. VBT kan övervägas vid vissa tillfällen, till exempel vid icke-fria resektionsränder. Behandlingen rekommenderas att starta inom 6-8 veckor postoperativt. Dosen ska ges till övre 2/3 delar av vagina

med 0,5 cm dosspecifikationsdjup från vaginalytan. När den vaginala brachyterapin ges som singelbehandling är den rekommenderade dosen 3 Gy x 6. Vid kombinationsbehandling med ERT är den rekommenderade dosen 2,5 Gy x 4 eller 5 Gy x 2.

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

12.4 Fertilitetsbevarande handläggning

Livmoderkroppscancer är ovanlig hos premenopausala kvinnor, endast 4 % är under 40 år [157]. Livmoderbevarande behandling i fertilitetssyfte kan i utvalda fall vara möjlig för kvinnor med EIN eller högt differentierad (grad 1) endometrioid livmoderkroppscancer utan myometrieinvasion [60, 158]. Målet med livmoderbevarande behandling är att fördröja definitiv behandling med hysterektomi tills efter uppnådd graviditet och är ett avsteg från behandlingsriktlinjerna i detta vårdprogram, vilket patienten ska informeras om. Förutsättningarna är en välmotiverad patient som bedöms ha goda förutsättningar att uppnå en graviditet inom rimlig tid. Cirka 75 % svarar på behandlingen men återfallsrisken är stor (30–40 %) [159, 160]. Mediantiden till återfall har angetts till 15 månader (range 4–61 månader) [160] och sannolikheten för återfall ökar kontinuerligt över tid så länge livmodern finns kvar [161].

Chansen att få barn efter fertilitetsbevarande behandling rapporteras till 21 % [162]. Assisterad reproduktion ökar chansen för graviditet (39 % vs 15 %) [159] utan att öka risken för återfall [163]. Kontakt med reproduktionsmedicinskt centrum bör ske i ett inledande behandlingsskede för att bedöma och optimera patientens förutsättningar för, och typ av, sannolika reproduktionsfrämjande åtgärder. 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 [160, 164, 165].

Kvinnor 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 eller TVS genom ultraljudsspecialist ska utföras för att utesluta myometrieinvasion. Det ska inte finnas tecken till



extrauterin sjukdom, det vill säga inga förstörade lymfkörtlar eller ovariella förändringar. Portvaktstörteldiagnostik kan övervägas inför behandlingsbeslut.

Rekommenderad fertilitetsbevarande behandling är hysteroskopisk resektion följt av progesteronbehandling. För behandling av EIN rekommenderas hormonspiral (Levonorgestrel-IUD 52 mg) [166-169].

Vid livmoderkroppscancer rekommenderas hormonspiral (Levonorgestrel-IUD 52 mg) i kombination med oralt progesteron i form av medroxyprogesteronacetat 400-600 mg/dag eller megastrolacetat 160–320 mg/dag [158, 162, 169, 170], 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 [171]. Behandlingseffekten utvärderas med hysteroskopi och riktade biopsier efter 6 månader. Om man finner ett tunt, välvgränsat 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 [172, 173]. Vid partiell respons efter 6 månader kan behandlingen förlängas upp till 12 månader [158, 174, 175]. Därefter når sannolikheten att uppnå komplett respons en plåtå och längre behandling rekommenderas inte [161, 174]. Efter uppnådd komplett respons rekommenderas uppföljning med TVS 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 [160]. Om graviditet inte uppnås på ett år (vanligen med reproduktionsfrämjande 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 [158].

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 [\[158\]](#). 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 [\[158\]](#).

På grund av sämre prognos avråds från fertilitetsbevarande handläggning vid p53-muterad tumör [\[158\]](#).



KAPITEL 13

Behandling av 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 molekyllär klassificering eller MMR-analys inte är genomförd vid diagnos, bör remiss skickas till patologen för analys av MMR eller MSI-analys (på prov från primärtumören eller från återfallsvävnad).
- Cytostatikabehandling, immunterapi och hormonbehandling betraktas i första hand som palliativ behandling. (+++)
- Som första linjens cytostatikabehandling föreslås karboplatin och paklitaxel. (+++)
- Vid tumör med dMMR/MSI-H där patienten inte tidigare erhållit platinumbaserad terapi rekommenderas dostarlimab i kombination med karboplatin och paklitaxel, följt av underhållsbehandling med dostarlimab. (++++)
- Vid tumör med dMMR/MSI-H där platinumbaserad behandling givits (adjuvant eller vid spridd sjukdom, oavsett behandlingslinje), rekommenderas behandling med dostarlimab (++). Om lång tid förflutit sedan platinumbaserad behandling givits adjuvant kan kombinationsbehandling enligt punkten ovan övervägas. (+++)
- Vid tumör med pMMR där platinumbaserad behandling givits (adjuvant eller vid spridd sjukdom, oavsett behandlingslinje), rekommenderas för patienter i gott allmäntillstånd och med begränsad komorbiditet kombinationsbehandling med lenvatinib per oralt och pembrolizumab. (+++)
- Om patienten tidigare fått karboplatin och paklitaxel i postoperativ situation och det gått längre tid sedan dess kan man överväga att på nytt ge denna behandling. (+) Evidensen för ytterligare cytostatika är svag, men ofta provas pegylerat liposomalt doxorubicin alternativt veckovis paklitaxel. (+)

- Hormonbehandling kan framför allt vara av nytta vid låggradigt endometrioida hormonreceptorpositiva tumörer. (++)
- Palliativ strålbehandling är i många fall effektiv. (++)

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 remitteras till onkogenetisk mottagning, se [kapitel 7 Ärftlighet](#).

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

13.1 Bilddiagnostik

Vid misstanke om lokalt återfall i vaginaltoppen görs TVU eller MRT. DT kan inte utesluta lokala återfall, men kan ge information om tillkomna patologiska lymfkörtlar eller återfall med andra lokalisationer. PET-DT kan ha ett värde vid återfall i livmoderkroppscancer [77, 177, 178]. Ett par singelcenter-studier 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, 85], som rapporterar en utmärkt tillförlitlighet (AUC 0,97) för att detektera återfall.

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

13.2 Kirurgi

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

Isolerade återfall 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 toraxkirurger 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/m² (KarPak) den mest använda första linjens cytostatikabehandling för livmoderkroppscancer även vid återfall i livmoderkroppscancer och anses vara tämligen väl tolererad [[122](#), [135](#)]. God evidens för val av andra linjens behandling saknas.

Majoriteten av genomförda studier är små och äldre [[183](#), [184](#)]. 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/m² var 4:e vecka [[185](#)]. Även taxaner förefaller ha effekt vid återfall i livmoderkroppscancer, även om det vetenskapliga stödet är svagt. I studieform har paklitaxel i dosen 175–200 mg/m² var 3:e vecka utvärderats [[186](#)]. Kliniskt finns det en del erfarenhet av att administrera paklitaxel 80 mg/m² veckovis, med en lindrigare toxicitetsprofil än vid 3-veckorsintervall. Detta finns även med som ett alternativ i de uppdaterade europeiska riktlinjerna [[60](#)].

Två retrospektiva studier har utvärderat effekten av platinuminnehållande cytostatika vid återfall hos patienter som tidigare fått platinum i adjuvant behandling [[187](#), [188](#)], och har visat måttlig effekt av återbehandling med KarPak hos patienter ju längre tid som förflutit sedan den adjuvanta behandlingen. Sammantaget är evidensen låg, men vid intervall om minst (6-) 12 månader sedan postoperativ behandling med KarPak kan denna behandling övervägas på nytt, i enlighet med europeiska riktlinjer [[92](#)]. När det gäller ytterligare linjers behandling kan man konstatera att utöver de mest effektiva cytostatika (cisplatin, karboplatin, antracykliner och taxaner) finns inga 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-1 antikropp singelterapi

Fas 1-studien GARNET omfattande 129 patienter med dMMR/MSI-H som behandlats med PD-1-antikroppen dostarlimab i monoterapi, har visat lovande resultat med ORR på 43,5 %. Vid uppföljning efter i median 16,3 månader hade 89,4 % av patienterna som svarat på behandlingen en kvarvarande respons [189]. Baserat på denna studie godkände EMA dostarlimab som behandling vid dMMR/MSI-H livmoderkroppscancer som progredierat under eller efter platinuminnehållande cytostatika. Även PD-1-antikroppen pembrolizumab har visat god effekt i avancerade solida tumörer med dMMR/MSI-H bortom annan tillgänglig behandling [190, 191]. I KEYNOTE-158 [192] behandlades studiepersonerna med pembrolizumab 200 mg var tredje vecka upp till 35 cykler. ORR var 48 %, median PFS 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 mediantid 42,6 månader. Data för OS är ännu inte mogna.

Biverkningarna vid både dostarlimab och pembrolizumab var överlag måttliga. De immunrelaterade biverkningarna är välkända: pneumonit, kolit, hepatit, endokrin påverkan, nefrit och hudreaktioner. Både dostarlimab och pembrolizumab är godkända för användning till patienter med återfall i eller primärt avancerad livmoderkroppscancer med dMMR/MSI-H som 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 maximalt 2 år. Om en patient som haft effekt av dostarlimab får återfall/progress när behandlingen avslutas efter 2 år kan man överväga att återstarta behandling.

13.3.2.1.2 PD-1 antikropp som tillägg till karboplatin/paklitaxel

Den randomiserade, placebokontrollerade fas III-studien ENGOT-eEn6/RUBY del 1 [193] utvärderade tillägget av PD-1 antikroppen dostarlimab till KarPak vid primärt avancerad (stadium IIIA–IV) eller återfall i livmoderkroppscancer och publicerades 2023. Inkluderade patienter stratifierades för MMR/MSI-status och tidigare bäckenstrålning. Man såg klart förbättrad PFS vid tillägg dostarlimab jämfört med placebo: för patienter med



dMMR/MSI-H var PFS 61,4 % i dostarlimabgruppen jämfört med 15,7 % i placebogrupper vid uppföljning efter 24 månader (HR 0,28). För patienter med pMMR/MSS var PFS i dostarlimabgruppen 28,4 % jämfört med 18,8 % i placebogrupper (HR 0,76). OS-data är ännu inte mogna; vid analys efter 24 månader var 83,3 % av patienterna med dMMR/MSI-H som erhållit tillägg av dostarlimab vid liv, jämfört med 58,7 % i gruppen som enbart erhållit KarPak (HR 0,30). Baserat på denna studie har EMA godkänt behandling med dostarlimab i kombination med KarPak följt av underhållsbehandling med dostarlimab. Tillägg av PD-1/PD-L1 antikropp till KarPak har även studerats i ytterligare tre randomiserade fas III-studier (NRG GY-018/KEYNOTE-868 [194], [AtTEND/ENGOT-en7](#) [195] och GOG-3041/DUO-E) [196] som nyligen presenterats, där designen skiljer sig åt men samtliga visar tydlig vinst med tillägg av PD(L)-1 antikroppar till KarPak vid primärt avancerad eller återfall i livmoderkräftscancer för patienter med tumörer som är dMMR/MSI-H.

I enlighet med EMA-godkännandet rekommenderas patienter med recidiverande sjukdom och dMMR/MSI-H där kurativt syftande behandling inte är möjlig behandling med dostarlimab i kombination med KarPak följt av dostarlimab till progress eller intolerabel toxicitet, dock maximalt 2 år. Vårdprogramgruppen rekommenderar i första hand detta behandlingsalternativ till patienter som inte tidigare erhållit platinumbaserad cytostatika, men kombinationen kan även övervägas till patienter där lång tid förflutit sedan KarPak givits adjuvant ((6-) 12 månader). Om en patient som haft effekt av dostarlimab får återfall/progress när behandlingen avslutas efter 2 år kan återstart av behandling övervägas, även om evidens för detta saknas.

Det finns andra studier pågående som utvärderar PD-1 antikroppar i första linjen, dock ingen som jämfört behandling med KarPak i kombination med PD-1 antikropp med enbart PD-1 antikropp. En sådan studie skulle svara på frågan ifall patienter med dMMR/MSI-H kan behandlas med enbart PD-1 antikropp (utan tidigare eller kombination med platinumbaserad behandling).

I Sverige pågår ENGOT-En15/KEYNOTE-C93 (NCT05173987), en randomiserad fas III-studie som jämför KarPak x 6 med pembrolizumab till patienter med dMMR/MSI-H med avancerad sjukdom (stadium III-IV) eller återfall, som inte tidigare fått cytostatika. De randomiseras till pembrolizumab 400 mg var sjätte vecka i två år jämfört med sex cykler KarPak. En liknande studie, ENGOT-En13 (DOMENICA, NCT05201547), jämför dostarlimab i maximalt två år med sex cykler KarPak till samma patientgrupp [193, 194].

13.3.2.1.3 PD-1 antikropp pembrolizumab och multikinashämmaren lenvatinib

Kombinationsbehandling med PD-1-antikroppen pembrolizumab och multikinashämmaren lenvatinib har utvärderats i flera små fas II-studier med patienter med metastaserad livmoderkroppscancer. Studierna omfattade 23–108 patienter där ORR var likvärdig mellan de olika studierna på runt 40 % [197-199]. 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 pembrolizumab i kombination med lenvatinib eller provarens val av behandling (doxorubicin alternativ paclitaxel). Medianöverlevnad för hela gruppen som erhöll pembrolizumab/lenvatinib var 18,3 månader, att jämföra med 11,4 månader i kemoterapigruppen (HR 0,62).

Även om patienter med dMMR (170 patienter) hade störst nytta (HR 0,37), kunde man se statistisk signifikant vinst i överlevnad för patienter med pMMR (697 patienter) i pembrolizumab/lenvatinib-armen (HR 0,68) med en medianöverlevnad på 17,4 månader att jämföra med 12 månader i cytostatikagruppen [200]. Nästan 90 % av patienterna som fick studiebehandlingen rapporterade \geq grad 3-biverkningar jämfört med drygt 72 % i cytostatikagruppen. Den vanligaste biverkan vid studiebehandling var hypertoni (64 % oavsett grad). 33 % av patienterna avbröt ena eller båda studiepreparaten till följd av biverkningar, över 60 % fick göra ett uppehåll i behandlingen eller reducera dosen av ena eller båda preparaten.

Kombinationsbehandling med pembrolizumab/lenvatinib rekommenderas i Sverige sedan februari 2023 vid avancerad sjukdom som progredierat efter platinumbehandling. Med tanke på biverkningsprofilen behöver patienter väljas med omsorg 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 [201]. Initialt krävs tät sjuksköterskekontakt och monitorering av blodtryck, vikt, EKG, proteinuri och blodprover. Lämpligen ges pembrolizumab 200 mg var tredje vecka de första kurerna för att ha möjlighet att förebygga och hantera biverkningar, och när behandlingen tolereras väl kan pembrolizumab 400 mg ges var sjätte vecka.

I fas 3-studien ENGOT-EN9 (LEAP-001) jämfördes behandling med lenvatinib 20 mg i kombination med pembrolizumab 200 mg var tredje vecka med KarPak som första linjens behandling till patienter med primärt avancerad



eller återfall av livmoderkroppscancer [202]. Studien presenterades på ESGO 2024 och kunde inte påvisa PFS- eller OS-vinst i experimentarmen.

13.3.2.2 Hormonbehandling

Hormonbehandling kan vara ett alternativ för kvinnor med avancerad sjukdom, vid såväl primärinsjuknande som återfall, där kurativ behandling inte är möjlig. Evidensen är i första hand empirisk. I en Cochraneanalys från 2010, omfattande fem randomiserade studier med hormonbehandling till totalt 542 patienter med avancerad eller återfall i livmoderkroppscancer, sågs ingen skillnad i OS eller PFS med högdos gestagen eller i kombination med annan behandling. Författarna påpekar dock att antalet patienter i de inkluderade studierna är för få för att signifikanta skillnader ska kunna påvisas.

Gestagenbehandling i form av medroxiprogesteronacetat (MPA) 200 mg/dag bedömdes ha något bättre effekt i termer av progressionsfri och total överlevnad, jämfört med behandling i den högre dosen 1 000 mg/dag [203].

Även om det vetenskapliga stödet är begränsat så finns det god klinisk erfarenhet av att använda hormonbehandling vid avancerad sjukdom. Behandlingen kan övervägas främst vid lågradig endometrioid typ, särskilt vid hormonreceptorpositiv sjukdom. Cirka 10 % av de hormonreceptornegativa tumörerna kan ändå ha effekt av hormonbehandling [204]. Lämplig dos är då MPA 160–200 mg/dag peroralt. Högre doser MPA förbättrar inte överlevnaden, men ger mer biverkningar såsom tromboser [203, 205].

I utvalda fall kan levonorgestrela 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.

Selektiva östrogenreceptormodulatorer inklusive tamoxifen som singelbehandling har sämre evidens. Tamoxifen kan prövas peroralt 20–40 mg dagligen. Däremot finns det visst stöd från små prospektiva studier att sekventiell behandling med gestagener och tamoxifen fungerar lika bra som singelbehandling med gestagener [206–208].

Aromatashämmare har utvärderats i små fas II-studier omfattande patienter med primärt avancerad eller återfall i livmoderkroppscancer. Sammanfattningsvis är aromatashämmare väl tolerabla och klinisk erfarenhet av behandlingsresponser finns även om evidensnivån för behandling är låg [209, 210].

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

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 både som singelbehandling [211], i kombination med KarPak vid primärt avancerad eller återfall i livmoderkroppscancer [212-214], eller i kombination med temsirolimus [215].

Den randomiserade fas II-studien ENGOT-EN1/FANDANGO ([NCT02730416](#)) som utvärderade tillägget av angiogeneshämmaren nintedanib till KarPak postoperativt vid stadium IIIC2–IV eller vid återfall i sjukdomen kunde inte påvisa förbättrad progressionsfri överlevnad (PFS).

Multikinashämmaren lenvatinib, som bland annat hämmar VEGF-receptorn, har endast visat måttlig effekt som singelbehandling vid återfall i livmoderkroppscancer [216]. Däremot visar kliniska studier en synergistisk effekt när lenvatinib kombineras med PD1-antikroppen pembrolizumab. Se avsnitt [13.3.2.1 Immunterapi](#).

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. Samtliga patienter hade östrogenreceptorpositiv endometrioid livmoderkroppscancer och randomiserades till letrozol + placebo eller letrozol + palbociklib med behandling till progress. Primär endpoint var PFS, som ökade från 3 månader i letrozolarmen till 8,3 månader i kombinationsarmen (HR 0,56). Effekt sågs både hos patienter som tidigare fått hormonbehandling och de som var hormonnaiva. Den hematologiska toxiciteten i kombinationsarmen var dock hög (anemi och neutropeni) och 25 % av patienterna som fick letrozol + palbociklib fick avbryta behandlingen, se vidare webbplatsen [Clinical Trials](#). Resultaten anses lovande och en fas III-studie planeras.

Med anledning av de goda resultaten av PARP-hämmare i äggstocks-/äggledarcancer studeras nu även PARP-hämmare vid livmoderkroppscancer.



Fas 3-studien DUO-E [196] utvärderade tillägg av PARP-hämmaren olaparib till KarPak +/- PD-L1 antikroppen durvalumab vid primärt avancerad eller recidiverande livmoderkroppscancer. Patienter i behandlingsarmarna KarPak+durvalumab och KarPak+durvalumab+olaparib hade en tydlig överlevnadsvinst jämfört patienter som fick enbart KarPak i dMMR/MSI-H gruppen. Vid 18-månaders uppföljning var PFS i median 62,7% i KarPak+durvalumab+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 (PFS, HR 0,57 KarPak+durvalumab+olaparib och HR 0,76 KarPak+durvalumab jämfört med KarPak). Resultat från den liknande RUBY del 2-studien inväntas, där dostarlimab kombineras med niraparib för att utvärdera tillägget av PARP-hämmare. Ytterligare ett flertal studier pågår, bland annat en fas II-studie med kombinationsbehandling med PD1-antikroppen durvalumab och PARP-hämmaren olaparib vid persisterande eller återfall i livmoderkroppscancer (se pågående studier på [Clinical Trials](#)). Likaså pågår en fas I-studie med PARP-hämmaren niraparib i kombination med proteinkinashämmaren copanlisib vid metastaserad eller återfall i livmoderkroppscancer (se pågående studier på [ClinicalTrials](#)).

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 sex cykler KarPak eller KarPak + Trastuzumab följt av underhållsbehandling med trastuzumab. Primär end-point var PFS. Både PFS och OS var signifikant förlängd i trastuzumabgruppen både totalt sett och stratifierat för primär livmoderkroppscancer respektive återfall i sjukdomen. Den största skillnaden sågs i gruppen med primär livmoderkroppscancer, där median PFS ökade från 9,3 till 17,7 månader vid tillägg av trastuzumab (HR 0,12). Median OS var 24,4 månader i cytostatikaarmen, men har ännu inte uppnåtts i trastuzumabgruppen (HR 0,49) [217]. Trastuzumab är inte godkänt på denna indikation av EMA, men studieresultaten är lovande och fas III-studier inväntas.

13.4 Strålbehandling

13.4.1 Vagina och bäcken

Standardbehandling av vaginala återfall av livmoderkroppscancer är primär extern strålbehandling (ERT) plus brachyterapi [218]. Strålbehandlingstekniken får anpassas efter patientens ålder, allmäntillstånd, återfallets lokalisation, storlek, djupväxt och närhet till riskorganen. Valet av brachyterapiteknik (intrakavitär kontra interstitiell) baseras på djupet av invasionen i vaginalväggen, sjukdomsutbredning och tillgänglighet. Hos utvalda patienter med mer ytliga (< 5 mm) återfall kan enbart intrakavitär vaginal brachyterapi väljas. För lesioner som invaderar ett djup på 5 mm eller mer ger intrakavitär vaginal brachyterapi mindre fullständig tumördöd på djupet jämfört med interstitiell teknik. Kombinationsbehandling med ERT och vaginal brachyterapi föredras, eftersom det är förknippat med bättre kontroll och studier har visat att mer än 50 % kan nå en god primärläkning av isolerade vaginala återfall och en 5-årsöverlevnad på 50–75 % [156].

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

13.4.2 Övriga lokalisationer

Paraaortala lymfkörtlar

Om man enbart ser tecken på paraaortal lokalisation kan ERT 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 tumorsjukdom. 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.



13.4.2.1 Andra lymfkörtelmetastaser

Lymfkörtelmetastasering till regionen vid truncus celiacus, mediastinum och fossa supraclavicularis kan också behandlas med ERT med relativt begränsade strålfält. I fossa supraclavicularis (ofta på vänster sida) kan man i allmänhet uppnå lokal tumörkontroll medan övriga lokalisationer är mera svårbehandlade och intentionen oftast palliativ. Exempelvis ges 3 Gy x 10 eller 4 Gy x 5.

13.4.2.2 Andra metastaslokalisationer

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

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

KAPITEL 14

Palliativ vård och insatser

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/symtom för att förbättra livskvaliteten för patient och närstående. Vid behov kontakt med eller anslutning till specialiserad palliativ vård.

Vanliga symtom vid spridd livmoderkroppscancer finns även vid äggstockscancer och livmoderhalscancer och kan vara:

- Palliativ vård Äggstockscancer, se [nationellt vårdprogram för Äggstockscancer Eitelial](#).
- Tarmrubbingar – subileus/ileus, se [nationellt vårdprogram för Äggstockscancer Eitelial, palliativ behandling av subileus/ileus](#).
- Malign ascites, se [nationellt vårdprogram för Äggstockscancer Eitelial, 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](#) samt [kapitel 13 Omvårdnad relaterad till palliativa vårdbehov](#).



KAPITEL 15

Omvårdnad och rehabilitering

15.1 Kontaktsjuksköterska

Rekommendation

- Patienten bör få en 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. 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 [Regionala cancercentrum i samverkans webbplats](#).

Kontaktsjuksköterskan har den samordnande funktionen i vårdkedjan och ansvarar för aktiva överlämningar. Hen är med vid diagnosbesked, informerar om fortsatt behandling och ser till att förmedla stöd och insatser till patienten och de närstående efter 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.
- 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.

- Bekräfta patientens känslor under samtalet, till exempel ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig”.
- 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.
- 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 han eller hon vet om sin diagnos och den planerade behandlingen. Komplettera därefter med ytterligare information.

Patienten kan komma att ha olika kontaktsjuksköterskor från olika kliniker under sjukdomsförlopp och behandling.

15.2 Min vårdplan

Min vårdplan är ett av RCC:s kunskapsstöd. Planen ägs av patienten, och 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 KVA-koder som finns för att upprätta och revidera vårdplanen. Läs mer på [Min vårdplan på cancercentrum.se](http://cancercentrum.se).

Vårdplanen ska innehålla individanpassad information om sjukdomen och vård och behandling, kontaktuppgifter till vårdande klinik och kontaktsjuksköterska samt råd om egenvård. Om det behövs ska den även innehålla en rehabiliteringsplan med åtgärder, mål, ansvar, tidsplan och uppföljning. I samband med att ansvar för vården flyttas mellan enheter, t.ex. mellan kirurgi och onkologi, överlämnas även Min vårdplan.

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. Läs mer om rehabiliteringsplan i [avsnitt 5.7 i Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

15.3 Aktiva överlämningar

Rekommendation

- Alla överlämningar bör vara ”aktiva”.
- Det är extra viktigt att överlämningar mellan olika regioner är aktiva.
- Patienten bör ha möjlighet att vara delaktig i urvalet av information som överförs mellan kontaktsjuksköterskor.

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

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten, se även [RCC:s webbplats](#).

15.4 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#).

I rehabiliteringen kan patienten ha nytta av de olika patient- och närståendeföreningarna som finns, så de bör nämnas, se avsnitt [16.7 Patientföreningar](#).

15.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från, misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet 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.

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 i och med att hälso- och sjukvården är skyldig att ge information och stöd till barn som anhöriga, enligt [hälso- och sjukvårdslagen \(2017:30\), 5 kap. 7 §](#).

15.4.2 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, 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 teamet exempelvis vända sig till Regionalt centrum för cancerrehabilitering som är aktuellt, eller till [Centrum för cancerrehabilitering, Region Stockholm](#).

15.4.3 Bedömningsinstrument

Ett validerat instrument bör användas för att bedöma rehabiliteringsbehov, exempelvis Hälsoskattning för cancerrehabilitering. Det är ett frågeformulär där patienter med cancer skattar sina rehabiliteringsbehov. Med hjälp av det kan man få ett strukturerat arbetssätt för att bedöma rehabiliteringsbehov och planera rehabiliteringsåtgärder. Se [Hälsoskattning för cancerrehabilitering](#).

Hälsoskattning för cancerrehabilitering bör även användas vid uppföljningar och vid förändringar i behandlingsstrategi. Behov av cancerrehabilitering kan vara aktuellt före, under och efter en patients cancerbehandling och kan vid behov även uppstå eller öka långt efter behandling.

Hantering av ångest – Bedömning av rehabiliteringsbehov (tidigare distresstermometern) är ett annat validerat instrument för att strukturerat bedöma patientens behov av rehabilitering, se mer på RCC:s hemsida [Bedömning av rehabiliteringsbehov](#).



15.5 Omvårdnad

Mer information om symtom och egenvård finns i den nationella [Min vårdplan för Livmoderkroppscancer](#).

15.5.1 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 [219].

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 tröttheten dig i ditt dagliga liv?

Råd till patient:

- Att försöka planera aktiviteter till den tid på dagen då det finns som mest energi.
- Att prioritera lustfyllda saker som ger energi. Att spara energi till det som ger energi
- Att vara fysiskt aktiv efter egen förmåga, hellre kortare pass varje dag än längre pass mer sällan. Fysisk aktivitet har mest evidens när det gäller sätt att minska fatigue [220-223].
- Att vila, flera korta vilostunder i stället för en lång.
- Att ta hjälp av andra och råd göra med arbetsterapeut eller fysioterapeut, se [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#).

Läs mer på [National Comprehensive Cancer Network \(NCCN\)](#).

15.5.2 Fertilitet

Hysterektomi gör att patienten inte kan bära en graviditet [224]. Studier har visat att cancerorsakad infertilitet kan upplevas som svårare att acceptera och hantera än infertilitet av andra orsaker. Behovet av tidig information är stort, men flera studier har visat att många patienter inte tycker att de får tillräckligt med information och stöd [225, 226].

För den framtida bearbetningen är det ofta värdefullt om patienten får möjlighet att diskutera frågan med en fertilitetsklínik före primärbehandlingen, även om fertilitetsbevarande åtgärder inte är möjliga [227].

Se mer gällande fertilitet i avsnitt [12.4 Fertilitetsbevarande handläggning](#).

15.5.3 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 ska 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, illamående, diarré och förstoppning i samband med sjukdom, kirurgi och onkologisk behandling. Detta leder till minskat matintag och vikt förlust. Näringsproblem kan även bero på nedsatt allmäntillstånd, psykiska faktorer och behandlingsupplägget. Även munhälsan kan påverka ätandet, vissa cytostatika kan påverka slemhinnorna i munnen och vissa läkemedel kan orsaka muntorrhet. Orsaken måste utredas och behandlas.

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



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

- ofrivillig vikt förlust,
- 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 en dietist.

Råd till patient:

- att äta små portioner ofta om tidig mättnadskänsla,
- att äta protein- och energität kost,
- att ta näringsdrycker för att optimera näringsintag.

Länkar för mer information:

[Nutrition – Utredning i Vårdhandboken](#)

[Dietister inom onkologi](#)

Bra råd och information till personal, patienter och närstående.

[Vårdprogrammet för cancerrehabilitering avsnitt 9.4 Nutrition](#)

15.5.4 Psykosocialt stöd

Rekommendation

- Psykosocialt stöd är viktigt att erbjuda alla patienter vid upprepade tillfällen.
- Det psykosociala stödet ska vara anpassat efter behov.

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. Det psykosociala omhändertagandet är viktigt, och varje patient bör kontinuerligt erbjudas psykosocialt stöd genom hela behandlingsprocessen. Den psykiska hälsan bör även ingå när man bedömer behovet av cancerrehabilitering.

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

Att förlora livmodern kan leda till sorg och förändrad kroppsuppfattning och självbild. Detta kan ge en krisreaktion med behov av psykologiskt stöd. Alla bör erbjudas möjlighet till samtalskontakt med exempelvis kurator eller psykolog även efter vårdtidens slut.

För fördjupning se [avsnitt 7.3 Psykisk hälsa Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#)

Ytterligare stöd finns via patientföreningar, till exempel [Gyncancerförbundet](#), med lokalföreningar och [Nätverket mot gynekologisk cancer](#).

15.5.5 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 sexologisk kompetens eller sexolog.

Det sexuella behovet upphör inte i och med en allvarlig sjukdom, men det kan förändras. Även den sexuella förmågan kan förändras, men det behöver inte innebära en försämring. Både patienten och hennes eventuella partner behöver information om tänkbar sexuell påverkan pga. Sjukdom och behandling [228].

Sjukdomen och behandlingen kan ge kroppsliga förändringar som påverkar självbilden, självförtroendet och den sexuella hälsan, vilket i sin tur kan få återverkningar i individens liv, samliv, arbete och sociala kontakter [228]. Sexualiteten kan även påverkas av psykologiska skäl, med nedsatt sensibilitet, lubrikation och minskad lust [229].

Sexuell dysfunktion är när man upplever en konstant nedsatt förmåga, att den sexuella funktionen påverkas negativt och skapar lidande. Det är ofta förenat med tabun, känslan av att misslyckas och vara onormal [230].

Både kirurgisk och medicinsk behandling kan ge biverkningar som påverkar den sexuella hälsan. Många patienter känner också att detta är ingenting



man talar om inom sjukvården. Den som vårdar patienten bör vara lyhörd och närvarande för patientens behov, samt själv ta upp dessa frågor och bjuda in till samtal [230]. Om möjligt görs detta med hjälp av utbildad personal med sexologisk kompetens. De som tidigare har haft ett fungerande sexliv återfår i större utsträckning ett fungerande sexliv även efter behandling [230].

PLISSIT-modellen kan vara ett hjälpmedel för vårdpersonal vid samtal med patienten om sexualitet. Vid mer omfattande behov bör man skriva remiss till en specialiserad enhet [231].

PLISSIT-modellen omfattar:

- tillåtande attityd (permission),
- begränsad information (limited information),
- inriktade råd (specific suggestions),
- inriktad medicinsk, kirurgisk eller annan behandling, t.ex. sexologisk eller förparrelationer (intensive therapy) [232], utförs av personer med lämplig sexologisk kompetens [231].

För mer information, se [avsnitt 9.5.2 i Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#) och [kapitel 7 i Nationellt vårdprogram för bäckencancerrehabilitering](#).

15.5.6 Smärta

Rekommendation

- Ställ regelbundet frågor om smärta till alla patienter med cancersjukdom.
- Säkerställ att patienten följer läkemedelsordinationen.

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 tillfrågas om smärta vid varje kontakt med sjukvården. Efter smärtbedömning erbjuds behandling för att lindra och förebygga smärta. All 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 NRS [233]. Om patientens skattning enligt VAS eller NRS är > 4 bör man använda ett utvidgat validerat bedömningshjälpmedel.

Se mer i [avsnitt 8.6 Smärta i det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

Råd till patient:

- Be patienten föra smärtdagbok, eftersom det kan hjälpa både patient och läkare att anpassa smärtbehandlingen.
- Be patienten att skriva upp vilka läkemedel som tas och vilka biverkningar som upplevs
- Informera om vikten av att ta smärtmedicineringen.

15.6 Prehabilitering

Cancerprehabilitering brukar fokusera på fysisk aktivitet, nutrition och livsstil och ska se till att patienten är aktiv innan behandling och därmed själv kan påverka sin återhämtning. Det 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 målinriktade åtgärder. Detta för att förbättra patientens hälsa samt minska förekomsten och svårighetsgraden av komplikationer.

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. Mer forskning behövs för att utvärdera vilka som är de mest effektiva prehabiliteringsinterventionerna och kombinationerna [234, 235].

15.7 Omvårdnad vid kirurgisk behandling

15.7.1 Preoperativ omvårdnad

Patienter som planeras för kirurgisk primärbehandling vid gynekologisk cancer bör få utförlig information av kontaktsjuksköterskan och den behandlande läkare. 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 hon har om fertilitet. Patienten bör erbjudas kontakt med en fertilitetsmottagning tidigt i vårdförloppet, om det behövs.

Vid iatrogen menopaus, då båda ovarierna opererats bort i fertil ålder, kan hormonsubstitution vara aktuellt. För mer information, se [kapitel 16 Egenvård](#).

15.7.1.1 Tobak och alkohol

Patienten bör informeras om hur tobak och alkohol påverkar kroppen i samband med kirurgiska ingrepp. Patienten bör erbjudas hjälp att sluta röka och avstå alkohol [\[236\]](#) inför operationen [\[237\]](#).

15.7.1.2 Fysisk aktivitet

Systematiska översikter visar att preoperativ fysisk träning har goda effekter på postoperativa utfallsmått såsom ökad livskvalitet, kortare vårdtid och färre lungkomplikationer [\[238-242\]](#). Det är viktigt att patienten får information om detta så tidigt som möjligt.

15.7.1.3 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 [\[243\]](#).

Patienten bör äta något kort tid efter operationen (inom 2–24 timmar beroende på ingreppets art) eftersom det ger snabbare återhämtning av tarmfunktionen samt färre infektioner, kortare vårdtider och lägre dödlighet. Mängden mat bör anpassas till patientens situation och ålder och ingreppets art [\[244\]](#).

Se vidare [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering, kap. 8 Prehabilitering](#)

[Nationellt vårdprogram för prevention och behandling av ohälsosamma levnadsvanor, 1177.se](#).

15.7.2 Postoperativ omvårdnad

Majoriteten av patienterna med livmoderkroppscancer opereras med robotassisterad titthålskirurgi med portvaktskörteldiagnostik. Omfattningen av det kirurgiska ingreppet styr vilka omvårdnadsåtgärder som blir aktuella för patienten. Följ lokala anvisningar.

Det är vanligt att man har ont efter operation, men hur ont man har är individuellt. Efter en titthålsoperation i buken är oftast den mest uttalade smärtan upp mot axlarna och beror på den koldioxidgas som man fyller buken med vid operation vilket ökar trycket i buken.

15.7.2.1 Utskrivning

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.

Råd till patient

- Att söka vård vid feber över 38 grader, frossa eller försämrat allmäntillstånd eller andra tecken på infektion som att såret blir ömt, svullet, rött och varmt. Även om det blöder mycket från såret eller om patienten inte kan kissa bör man söka vård.
- Att undvika tunga lyft under de första veckorna efter ingreppet. Att avstå från bad, tampong och omslutande samlag de första 8–12 veckorna efter hysterektomi, följ läkares rekommendation.
- Att informera om att man kan ha en mindre blödning från såret i vaginaltoppen under flera veckor efter operation, men vissa blöder inte alls.
- Informera om att cirka tio dagar postoperativt kan det förekomma en liten färsk vaginal blödning som beror på att en sårskorpa vid suturerna i vaginaltoppen släpper.



Om patienten inte redan har kommit in i klimakteriet kommer hon in i detta i samband med att äggstockarna opereras bort. Informera om symtom som värmevallningar, svettningar, sömnsvårigheter, humörsvängningar och torra slemhinnor. Även om patienten har passerat klimakteriet innan operationen kan vissa få tillbaka symtomen, men det är oftast lindrigare än förut. Be henne vända sig till läkare vid besvärande symtom.

Om lymfkörtlar har tagits bort finns en risk att lymfvätska samlas. Det kan leda till svullnad över nedre delen av magen, underlivet och låren. Detta är inte lymfödem, utan kallas postoperativ svullnad.

15.7.2.2 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

Åtgärder bör erbjudas efter behov och följas upp med skattningsformulär, till exempel [Hälsoskattning](#).

15.8 Omvårdnad vid onkologisk behandling

15.8.1 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 för Livmoderkroppscancer](#).

15.8.1.1 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, tandkötsblödning eller annan blödning som inte går att stoppa (symtom på trombocytopeni).
- Att undvika infekterade personer och folksamlingar de dagar då leukocytnivåerna beräknas vara som lägst

15.8.1.2 Fatigue

Fatigue är en vanlig biverkan vid cytostatikabehandling. Läs mer i [avsnitt 15.5.1 Fatigue](#).

15.8.1.3 Hud och naglar

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

Råd till patient

- Att undvik solljus i första hand. Använd annars täckande kläder och solskyddsmedel.
- Att inspektera huden regelbundet och rapportera nytillkomna förändringar. Informera om att vara speciellt noggrann med områden som utsätts för tryck, till exempel fotsulor, korsben och skulderblad.
- Att tvätta huden varsamt med oparfymerad tvål eller barnolja och smörj sedan med mjukgörande kräm.
- Att använd handskar vid arbete som är smutsigt eller sliter på naglarna.
- Att pensla nagelbanden med olja eller mjukgörande kräm.
- Att undvika åtsittande kläder.



15.8.1.4 Håravfall (alopeci)

Håravfall (alopeci) är en biverkan vid vissa cytostatikaregimer, se nationella regimbiblioteket, och för många patienter är det den svåraste biverkningen. De flesta tappar all kroppsbehåring gradvis efter den första behandlingen, men tillståndet är temporärt och håret växer ut igen efter avslutad cytostatikabehandling. Kontaktsjuksköterskan bör förbereda patienten på håravfall och ge råd och stöd [245].

Råd till patient

- Uppmana patienten att beställa peruk innan håravfallet börjar, och ge råd om vart hon kan vända sig.
- Informera patienten om att:
 - det kan göra ont eller klia i hårbotten när håret lossnar
 - håret kan få annan struktur och färg när det växer ut.
- Tipsa patienten om att:
 - raka av sig håret eller klippa det kort innan det börjar falla, eftersom det kan ge en känsla av kontroll
 - lägga en kompress eller sil över avloppet i duschen för att minska risken för stopp.

15.8.1.5 Hörsel

Vissa cytostatika kan ge hörselpåverkan. Patienten ska uppmanas att berätta om hon får öronsusningar, pip ljud eller försämrad hörsel. Audiogram bör utföras vid sådana symtom.

15.8.1.6 Illamående

Rekommendationer

- Utför en individuell riskbedömning inför cytostatikabehandling.
- Informera om antiemetikabehandling.
- 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 [246]. För mer information

om riskfaktorer, bedömningsinstrument och hantering av antiemetika, se [Stöddokument Antiemetika vuxen](#).

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 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 välja 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.



15.8.1.7 Kognitiv påverkan

Rekommendation

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

Studier har visat att 75 % av de patienter som behandlats med kombinationscytostatika upplevt kognitiv påverkan under eller efter behandlingen [247]. För 35 % kvarstod denna biverkning i flera månader eller år efter avslutad behandling. Dessa 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 [248], 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 göra minnesanteckningar på lappar eller i mobilen, och bocka av utförda uppgifter.
- Att återberätta det som sägs för att kontrollera att informationen är rätt uppfattad.
- Att be att andra upprepar informationen flera gånger.
- Att stimulera tankeverksamheten genom till exempel korsord och sudoku.
- Att vara fysiskt aktiv.

15.8.1.8 Muskelsmärta och ledvärk

Muskel och ledvärk uppträder efter behandling med viss typ av cytostatika (främst paklitaxel). Symtomen kommer oftast 2–3 dagar efter behandling och kan kvarstå i upp till en vecka. Värken är övergående och intensiteten är individuell. Den kan oftast lindras med analgetika, som gärna kan tas förebyggande för bäst effekt.

15.8.1.9 Perifera neuropatier**Rekommendationer**

- Vid behandling med cancerläkemedel som orsakar neuropati bör patienten informeras om risken för detta 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.

I dagsläget finns inga kända effektiva behandlingar att erbjuda, men vid smärtsamma neuropatier kan man överväga medicinsk behandling med exempelvis duloxetin [249].

**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 använd gångstavar vid balanssvårigheter.
- Smörj händer och fötter med mjukgörande kräm.
- Att vid besvär, tala med sin läkare eller kontaktsjuksköterska.
- Att ta hjälp av en fysioterapeut eller arbetsterapeut.

15.8.1.10 Slemhinnebiverkningar**Rekommendationer**

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

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

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

Råd till patient

- Att vara extra noga med munhygien under behandlingsperioden för att förebygga, behandla och lindra besvär.
- Att undvik tandlagningsarbeten och besök hos tandhygienist pga. Risken för infektioner och blödningar. Att informera behandlande tandläkare om aktuell cytostatikabehandling.
- Att undvika tvål i underlivet för att förhindra uttorkning.
- Att använda östrogenkräm, mjukgörande kräm eller olja mot torr vaginalslemhinna.
- Att använda glidmedel vid sexuell aktivitet.
- Att vara försiktig med alltför varm mat och dryck.

Mer information om handläggning av mukosit sekundärt till cancerbehandling finns i en sammanfattande översiktsartikel av Elad et.al. [[250](#), [251](#)].

15.8.1.11 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](#) och Dietister inom onkologi: [Råd vid smak- och luktförändringar](#).

15.8.1.12 Tarmpåverkan

Rekommendationer

- Inför cancerbehandling bör man dokumentera uppgifter om patientens tarmfunktion och eventuella besvär.
- Patienten bör informeras muntligt och skriftligt om risken för påverkad tarmfunktion i samband med cancerbehandling samt om rekommenderad behandling.

Många cancerpatienter får förstoppning på grund av minskad fysisk aktivitet, förändrad kost, smärta, cancerbehandling eller annan läkemedelsbehandling. Förstoppning vid cytostatikabehandling är oftast en biverkning av antiemetikabehandlingen. 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 bulk- och laxermedel de första dagarna efter behandling eller tills avföringen har kommit i gång.

För mer information, se [Vårdhandboken/Åtgärder vid förstoppning](#)), [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#).



Det finns alltid risk för ileus (tarmstopp/tarmvred) i samband med sjukdom och behandling. Tecken på detta är akut insättande kolikartad buksmärta i intervaller, illamående, kräkning och/eller utebliven gasavgång, 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.

15.8.2 Omvårdnad i samband med strålbehandling

Kroppens slemhinnor är strålkänsliga och den friska vävnaden kring tumörområdet blir alltid till viss del påverkad. Cellerna i slemhinnorna delar sig snabbt och påverkas alltid av strålbehandling, vilket ger upphov till en inflammatorisk process. Därför uppstår vanligtvis biverkningar i slemhinnorna i tarmarna, urinvägarna och underlivet. Strålbehandlingens biverkningar kommer successivt cirka 2 veckor in i behandlingen, och kvarstår 2 veckor eller mer efter avslutad strålbehandling. Telefonuppföljning bör ske med kontaktsjuksköterska cirka 2–6 veckor efter behandlingsavslut.

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

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

15.8.2.1 Omvårdnad i samband med brachyterapi, HVB (Högdos Vaginal Bestrålning)

Vid de tillfällen patienten får brachyterapi ges det oftast i slutet av den yttre strålbehandlingen. Det är viktigt med information av sjuksköterska och läkare så att patienten känner sig lugn och omhändertagen. Behandlingen ges på en särskild enhet där patienten får lägga sig på en brits för att i vaket tillstånd få en cylinder inlagd vaginalt. Det är viktigt att patienten kan ligga stilla på britsen.

Vid behov får patienten KAD om behandlingen beräknas ta lång tid. Eventuell röntgen görs på rummet.

Om yttre strålbehandling ges samma dag måste det gå 6 timmar mellan behandlingarna som ges polikliniskt.

15.8.2.2 Gastrointestinala symtom

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

Patienten bör få råd om kost och riklig dryck. Det finns inga tydliga riktlinjer om kostråd som bygger på evidens, men nyare forskning tyder på att det inte finns anledning till att avråda från kostfibrer, eftersom det kan gynna tarmfloran och minska intensiteten av inflammatoriska processer [252]. Tarmreglerande medel och propulsionsdämpande läkemedel bör sättas in.

En dietist bör konsulteras vid uttalade besvär.

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

Vid illamående ges antiemetika.

Läs vidare i [kapitel 6 i Nationellt vårdprogram för bäckencancerrehabilitering](#).

15.8.2.3 Urinvägar

Irritation i slemhinnan i urinblåsan och urinröret kan orsaka lokal sveda och sveda när man kissar samt täta trängningar. Urinvägsinfektion bör uteslutas vid symtom. Patienten bör uppmanas att dricka mycket. Lokal bedövningsgel bör erbjudas som smärtlindring vid behov. Lokal östrogenbrist kan bidra till ökad förekomst av urinvägsinfektioner. Dessa bekymmer kan minskas med lokal vaginal östrogenbehandling.

15.8.2.4 Sexualitet samt besvär från slemhinnor i underlivet

Det är vanligt med kroppsliga förändringar orsakade av behandling mot livmoderkroppscancer som var för sig eller i kombination kan påverka sexualiteten. Vid strålbehandling uppstår ofta irritation i underlivets slemhinnor. Informera patienten om att använda intimojla vid intymhygien



i stället för tvål, eftersom tvål är uttorkande. Mjukgörande kräm kan användas för ökad komfort.

Informera om påverkan på sexualitet och sexuell dysfunktion vid strålbehandling; se avsnitt [15.5.5 Sexuell hälsa](#).

Risken för sammanläkning av slemhinnorna i underlivet är liten vid de strålbehandlingsdoser som ges vid adjuvant behandling av livmoderkroppscancer. Om högre doser ges får man informera om risken för sammanläkning, fibros och stenosis av slidslemhinnan och rekommendera vaginalstavsanvändning efter avslutad strålbehandling [\[253\]](#).

15.8.2.5 Bäckebottenrehabilitering

Remiss kan skrivas vid behov till regionala bäckenbottencentrum för senbiverkningar efter strålbehandling. Det som kan förekomma är avföringsinkontinens och urgency (tvingande trängning till **avföring** som kommer mycket snabbt) samt kronisk urinblåsecystit och urininkontinens eller besvär med samliv och sexuell hälsa, [kapitel 7 i Nationellt vårdprogram för bäckencancerrehabilitering](#).

15.8.2.6 Alopeci, håravfall

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

15.8.2.7 Hudpåverkan

Viss hudpigmentering kan förekomma inom det strålbehandlade området. Denna pigmentering brukar försvinna, men kan bli bestående. Rodnad kan förekomma på det strålbehandlade området, men det blir sällan sår. Sjuksköterskan som ger strålbehandlingen ska inspektera behandlingsområdet inför varje behandling samt ge omvårdnadsråd.

Råd till patient

- Att använda barriärkräm efter den dagliga strålbehandlingen.
- Att lufta huden vid behov.
- Att undvika åtsittande kläder.

15.8.2.8 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. I de fall där uppföljning för objektiv mätning inte kan ske bör patienten vara extra uppmärksam på tidiga symtom såsom spänningskänsla, tyngdkänsla i underlivet och svullnad på lårets insida. Före behandling är det viktigt att utesluta andra orsaker till svullnaden. Exempelvis trombos, bäckenåterfall, venös insufficiens, kardiell inkompensation och infektion.

15.8.2.8.1 Åtgärd vid lymfödem

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

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

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

Råd till patient:

- Att vara uppmärksam på hudinfektion (exempelvis utslag, hudrodnad, värmeökning)
- Att vårda huden (hålla huden hel och ren, mjuk och smidig; lotion med hudvänligt pH ger ett visst skydd)
- Att ägna sig åt fysisk aktivitet eller träning
- Att undvika eller minska övervikt.

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



Vid svårbehandlade kroniska lymfödem finns det oftast en regional kompetens för sjukvården att vända sig till. För svårbehandlade men även tidiga lymfödem finns idag kirurgisk behandling tillgängligt, fettsugning respektive mikrokirurgi. Kirurgi vid lymfödem blir nationell högspecialiserad vård inom kort på tre Universitetsjukhus (i skrivande stund pågår ansökningsprocessen kring detta). Intentionen är att respektive centra även skall fungera som remissinstans för möjlighet att rådgöra vid svårare fall med lymfödem.

Patientförening lymfödem:

[Svenska ödemförbundet SÖF](#)

[Svensk Förening för Lymfologi](#)

15.8.2.9 Rökning

Uppmana patienten till rökstopp, eftersom rökning leder till hypoxi som medför försämrade effekt av strålbehandling och ökad risk för seneffekter.

15.8.2.10 Benmärg

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

15.8.3 Omvårdnad i samband med immunterapi

Immunterapi verkar genom att aktivera kroppens immunsystem och på så sätt skapa en immunologisk reaktion som riktar sig mot patientens tumörceller. Detta kan orsaka 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. Detta är särskilt vanligt hos patienter med kombinerad immunbehandling. Dessutom är det viktigt att informera patienten om att biverkningar kan uppstå sent under behandling men även efter avslutad behandling.

Vid kontakt med patient som behandlas med immunterapi är det viktigt att utgå från *Bedömningsstöd för biverkningar vid behandling med immunterapi* för att tidigt uppmärksamma eventuella symtom. Många patienter beskriver generell trötthet, påverkan på nutrition samt hud eller tarmbiverkningar. I bedömningsstödet finns även omvårdnadsråd kopplat till varje symtom för att kunna stödja patienten genom behandlingen samt 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.
- Endokrina biverkningar (svåra att känna igen): huvudvärk, ovanligt kraftig trötthet, smärtor bakom ögonen, depression, synrubbningar.
- Polymyalgia reumatika och artrit.
- Dermatitis: 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 med flera.

För mer information, se [Bedömning och hantering av biverkningar vid behandling med checkpointhämmare \(cancercentrum.se\)](#).

15.9 Hormonsubstitution i klimakteriet

15.9.1 Menopausal hormonterapi (MHT)

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

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



Det har funnits en ovilja mot att erbjuda MHT till kvinnor som behandlats för livmoderkroppscancer på grund av en förmodad ökning av risken för återfall. Detta eftersom livmoderkroppscancer i en del fall är östrogenberoende.

Sedan mitten av 80-talet har flera retrospektiva mindre studier och fall-kontroll-studier publicerats där man inte har kunnat påvisa någon ökad risk för återfall vid MHT-behandling. Den enda randomiserade studie om MHT efter livmoderkroppscancerbehandling som är publicerad är studien av Barakat et al. [254], publicerad 2006. Studien avslutades i förtid på grund av svårigheter att rekrytera patienter efter att 1 236 patienter av planerade 2 108 inkluderats. Studien gav emellertid inga hållpunkter för att MHT ökade risken för återfall eller död i sjukdomen. Författarna betonade dock att resultaten var osäkra på grund av bristen på statistisk power. Den eventuella riskökningen bedömdes dock som mycket låg.

I en översiktsartikel av Biglia et al. [255] om behandling av klimakteriesymtom efter behandling av gynekologisk cancer framhålls resultaten av en metaanalys av Shim et al. [256], publicerad 2014. I denna fann man att MHT med kombinerad östrogen och gestagen hade en skyddande effekt mot återfall och att behandling med enbart östrogen inte påverkade risken för återfall. Resultaten är dock svårtolkade av metodologiska skäl.

De internationella riktlinjer som finns är motsägelsefulla, och det råder oenighet om när man kan och bör sätta in MHT samt om det ska vara en kombination av östrogen och gestagen eller enbart östrogen. Vid insättande av MHT efter livmoderkroppscancerbehandling måste även andra risker vägas in, till exempel risken för bröstcancer och tromboembolisk sjukdom.

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

15.9.2 Lokal vaginal substitutionsbehandling

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

KAPITEL 16

Egenvård

Rekommendationer

- Patienten bör rekommenderas att avstå från rökning och att vara uppmärksam på sina alkoholvanor.
- Egenvårdsråd till patienter finns samlade i ”Min vårdplan”.

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 det [Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) och information om [levnadsvanor i Nationellt kliniskt kunskapsstöd](#).

16.2 Nationella riktlinjer

[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.



16.3 Rökning

Om patienten är rökare bör vårdpersonalen informera om rökningens negativa effekter vid alla typer av cancerbehandling, och hänvisa patienten till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp.

Råd till patient

- Avstå från alla former av tobak och nikotin i samband med cancerbehandling.

För mer information, se [Nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor prevention och behandling](#) kapitel 8 ”Tobak och nikotin i samband med operation”.

16.4 Komplementär och integrativ medicin

Många patienter inom cancervården använder komplementär och integrativ medicin utan att berätta om det för vårdpersonal. Vårdpersonalen bör informera patienten om att komplementär och integrativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [[257](#), [258](#)].

För mer information, se [kapitel 14 i Nationella vårdprogrammet för Cancerrehabilitering](#) och [Komplementär och alternativ medicin – KAM – Cancerfonden](#).

16.5 Alkohol

Vårdpersonalen bör rekommendera patienten att undvika alkohol under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar.

Se kapitel 10 i [Nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor prevention och behandling \(nationelltklinisktkunskapsstod.se\)](#).

16.6 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. Se kapitel 11 i [Nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor prevention och behandling \(nationelltklinisktkunskapsstod.se\)](#).

16.7 Patientföreningar

Tänk på att informera om de olika patient- och närståendeföreningar som finns. Nedan är ett urval:

- [Ung cancer](#)
- [Gyncancerförbundet](#)
- [Nätverket mot gynekologisk cancer](#)



KAPITEL 17

Uppföljning

17.1 Mål med uppföljningen

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

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

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

17.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering

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

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- målet med rehabiliteringen
- patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsråd
- var patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- nästa avstämning.

17.3 Självrapportering av symtom

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

- vaginala blödningar
- nyttillkommen ihållande buk- eller ryggsmärta
- nyttillkommen ihållande hosta utan relation till luftvägsinfektion
- nyttillkommen buksvullnad.

17.4 Kontroll av återfall

Det saknas evidens för att regelbundna tidsbestämda återbesök förbättrar prognosen. Kontroller bör ske hos gynekolog eller gynonkolog. Man ska särskilt beakta att vaginala återfall ofta är botbara.

Besöket bör innefatta:

- anamnes
- med inriktning på symtom på återfall, behandlingsrelaterade symtom efter kirurgi, strålbehandling, cytostatikabehandling och hormonbehandling
- psykosociala besvär
- klinisk undersökning med gynekologisk undersökning samt vid behov transvaginalt ultraljud.
- radiologi vid klinisk indikation
- MHT individualiserat
- registrering i kvalitetsregister.
- information till patienten om vilka symtom som kan tala för återfall att vara uppmärksam på och att söka omedelbart för och att hon vet vart hon ska vända sig.

Det finns ingen evidens för att rekommendera rutinmässiga radiologiska undersökningar för att upptäcka asymtomatiska återfall.

17.5 Förslag på kontrollintervaller

År 1–2 kontroller minst var 6:e månad.

År 3–5 kontroller minst årligen.



17.6 Ansvar

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

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

KAPITEL 18

Underlag för nivåstrukturer

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

Ett gynekologiskt 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 som arbetsterapeuter, dietister, fysioterapeuter, kuratorer, undersköterskor och sjuksköterskor är också nödvändig. och 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 samt vid internationella möten, dialoger och kongresser.



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 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 är rekommendationer för nivåstrukturering inom gynekologisk cancer inkluderande livmoderkroppscancer.

Tabell 5. Minimikriterier

Kriterier	Struktur	Processer	Resultat
Vård	<p>Befintlig specialkompetens:</p> <p>Gyn. tumörkirurg Gynonkolog Gyn. specialiserad bilddiagnostiker Gyn. specialiserad patolog/cytolog Specialiserad anestesilog Specialiserade kirurger Specialiserade sjuksköterskor Onkologisjuksköterskor Kurator Psykolog Dietist Sjukgymnast med särskild kompetens t.ex. lymfterapi Stomiterapeut/sjuksköterska IVA-vård</p> <p>Tillgång till dessa resurser bör finnas varje vecka året runt.</p>	<p>Befintliga och fungerande processer</p> <p>Multidisciplinära konferenser (MDK) regelbundet året runt</p> <p>Definierad och utvecklad vårdkedja kring gynecancer-processen (hemsjukvård-länssjukhus-universitetssjukhus)</p> <p>Öppenvårdssamarbete</p> <p>Multidisciplinära operationer</p> <p>Bakjournskompetent gyntumörkirurg i tjänstårets alla vardagar</p>	<p>INCA-registrering i alla gynecancer-register med god täckningsgrad</p> <p>Följsamhet till nationella vårdprogram</p> <p>Europeisk standard på vårdresultat</p>
Kompetens, utbildning, fortbildning	<p>Minimum 2 seniora läkare på enheten med gyn. tumörkirurgisk kompetens samt 2 seniora gynonkologer</p> <p>2 gyn. tumörkirurger och 2 gynonkologer i tjänst varje vecka året runt</p> <p>Subutbildningsmöjlighet</p> <p>Kontinuerlig vidareutbildning</p>	<p>Deltagande i vårdprogramarbete lokalt, regionalt och nationellt</p> <p>Deltagande i INCA-arbetet lokalt och nationellt</p> <p>Ev. kursarrangör</p> <p>Certifierat utbildnings-center för tumörkirurgi och gynekologisk onkologi</p>	<p>Utbildning av nya subspecialister i gynekologisk tumörkirurgi med cancervård</p> <p>Utbildning av nya gynonkologer</p> <p>Aktivt deltagande i nationella och internationella sammanslutningar</p>
Forskning, utveckling	<p>Akademiska tjänster (professur/lektorat)</p> <p>Utvecklings- och forskningsmiljö som genomsyrar verksamheten</p>	<p>Forskarutbildning</p> <p>Deltagande i nationella och internationella multicenterstudier</p>	<p>Forskningsresultat publicerade</p> <p>Forskningsanslag</p> <p>Disputerade läkare och sjuksköterskor</p>

Länk: www.esgo.org



KAPITEL 19

Kvalitetsregister

19.1 Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer

Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer består av olika delregister för olika gynekologiska cancersjukdomar och ingår i INCA-plattformen.

Delregistret för corpuscancer inkluderar livmoderkroppscancer och sarkom i livmodern. Detta register startade nationell registrering 2010-01-01.

Ytterligare information kan man få via [RCC:s webbplats](#). År 2020 startades en ny registerversion med en gemensam databas för de olika diagnoserna. Data från den gamla registerversionen har migrerats till det nya registret.

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

Via INCA-systemet görs täckningskontroll gentemot cancerregistret.

Dataanalyser sker i samråd med statistisk expertis i första hand från Regionalt cancercentrum Väst. Användare kan se avidentifierade data för landet och identifierade data för den egna enheten.

Det finns 10 flikar:

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

- Uppföljning
- Återfall
- Läkemedel

Vårdprogramgruppen 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 godartade 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.

Från och med 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 varit i syfte att förbättra den palliativa vården. Vårdpersonal besvarar en enkät med cirka 30 frågor som handlar om hur vården varit sista veckan i livet.

Mer information finns på [Svenska palliativregistrets webbplats](#).



KAPITEL 20

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Tabell 6. Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Kvalitetsindikatorer	Målnivå
Täckningsgrad anmälan mot cancerregistret; 12 mån från diagnos	Medel \geq 80 % Hög \geq 90 %
Ifyllnadsgrad övriga "alla behandlingsflikar, dvs. till och med efter primärbehandling"; 12 mån från diagnos	Medel \geq 75 % Hög \geq 90 %
Relativ 5-årsöverlevnad vid cancersjukdom	\geq 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 portvaktstörd diagnostik	$>$ 75 %
Andel patienter med postoperativ komplikation \geq Clavien-Dindo 3 (30-dagar postoperativt)	\leq 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.
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, Kiemeneij LA, Gimbreere 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.
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 ≤ 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., Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas*. 2009;63(1):39-44.
37. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JP, Bentley RC, Robboy SJ. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol*. 2007;26(2):103-14.

38. 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.
39. Edris F, Vilos GA, Al-Mubarak A, Ettler HC, Hollett-Caines J, Abu-Rafea B. Resectoscopic surgery may be an alternative to hysterectomy in high-risk women with atypical endometrial hyperplasia. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2007;14(1):68-73.
40. Gadducci A, Spirito N, Baroni E, Tana R, Genazzani AR. The fertility-sparing treatment in patients with endometrial atypical hyperplasia and early endometrial cancer: a debated therapeutic option. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2009;25(10):683-91.
41. Laurelli G, Di Vagno G, Scaffa C, Losito S, Del Giudice M, Gregg S. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study. *Gynecologic oncology*. 2011;120(1):43-6.
42. WHO Classification of tumors IARC. Female genital tumors 5 ed: WHO; 2020.
43. Pathiraja P, Dhar S, Haldar K. Serous endometrial intraepithelial carcinoma: a case series and literature review. *Cancer Manag Res*. 2013;5:117-22.
44. Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ, Sherman ME. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(6):797-806.
45. Yasuda M, Katoh T, Hori S, Suzuki K, Ohno K, Maruyama M, et al. Endometrial intraepithelial carcinoma in association with polyp: review of eight cases. *Diagn Pathol*. 2013;8:25.
46. Fadare O, Zheng W. Endometrial serous carcinoma (uterine papillary serous carcinoma): precancerous lesions and the theoretical promise of a preventive approach. *Am J Cancer Res*. 2012;2(3):335-9.
47. Alfaily F, Ewies AA. The first-line investigation of postmenopausal bleeding: transvaginal ultrasound scanning and endometrial biopsy may be enough. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(5):892-5.
48. 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.
49. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecologic oncology*. 2000;76(3):287-90.
50. 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.

51. 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.
52. 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.
53. Epstein E, Blomqvist L. Imaging in endometrial cancer. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2014;28(5):721-39.
54. 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.
55. Ortoft G, Dueholm M, Mathiesen O, Hansen ES, Lundorf E, Moller C, et al. Preoperative staging of endometrial cancer using TVS, MRI, and hysteroscopy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(5):536-45.
56. Ozdemir S, Celik C, Emlik D, Kiresi D, Esen H. Assessment of myometrial invasion in endometrial cancer by transvaginal sonography, Doppler ultrasonography, magnetic resonance imaging and frozen section. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(6):1085-90.
57. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(5):560-6.
58. Van Holsbeke C, Ameye L, Testa AC, Mascilini F, Lindqvist P, Fischerova D, et al. Development and external validation of new ultrasound-based mathematical models for preoperative prediction of high-risk endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(5):586-95.
59. 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.
60. 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.

61. 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.
62. Green RW, Epstein E. Dynamic contrast-enhanced ultrasound improves diagnostic performance in endometrial cancer staging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(1):96-105.
63. Jónsdóttir B, Marcickiewicz J, Borgfeldt C, Bjurberg M, Dahm-Kähler P, Flöter-Rådestad A, et al. Preoperative and intraoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer - a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021.
64. 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.
65. Eriksson LSE, Nastic D, Lindqvist PG, Imboden S, Järnbert-Pettersson H, Carlson JW, et al. Sonographic, demographic characteristics, and the Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial cancer (ProMisE) in the prediction of tumor recurrence or progression. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020.
66. Eriksson LS, Lindqvist PG, Floter Radestad A, Dueholm M, Fischerova D, Franchi D, et al. Transvaginal ultrasound assessment of myometrial and cervical stromal invasion in women with endometrial cancer: interobserver reproducibility among ultrasound experts and gynecologists. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(4):476-82.
67. Nougaret S, Horta M, Sala E, Lakhman Y, Thomassin-Naggara I, Kido A, et al. Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol.* 2019;29(2):792-805.
68. Barwick TD, Rockall AG, Barton DP, Sohaib SA. Imaging of endometrial adenocarcinoma. *Clinical radiology.* 2006;61(7):545-55.
69. Duncan KA, Drinkwater KJ, Frost C, Remedios D, Barter S. Staging cancer of the uterus: a national audit of MRI accuracy. *Clinical radiology.* 2012;67(6):523-30.
70. Kinkel K, Forstner R, Danza FM, Oleaga L, Cunha TM, Bergman A, et al. Staging of endometrial cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Imaging. *Eur Radiol.* 2009;19(7):1565-74.
71. Manfredi R, Mirk P, Maresca G, Margariti PA, Testa A, Zannoni GF, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology.* 2004;231(2):372-8.
72. Beddy P, O'Neill AC, Yamamoto AK, Addley HC, Reinhold C, Sala E. FIGO staging system for endometrial cancer: added benefits of

- MR imaging. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2012;32(1):241-54.
73. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, Mitchell DG, Reinhold C. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. Radiology. 2013;266(3):717-40.
 74. Andreano A, Rechichi G, Rebora P, Sironi S, Valsecchi MG, Galimberti S. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2014;24(6):1327-38.
 75. Bansal N, Herzog TJ, Brunner-Brown A, Wethington SL, Cohen CJ, Burke WM, et al. The utility and cost effectiveness of preoperative computed tomography for patients with uterine malignancies. Gynecologic oncology. 2008;111(2):208-12.
 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. 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.
 82. Lithner M, Zilling T. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery?: Vård i Norden; 1998.
 83. 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.
 84. 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.
85. 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.
 86. 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.
 87. Chiang S, Soslow RA. Updates in diagnostic immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Seminars in diagnostic pathology*. 2014;31(3):205-15.
 88. 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.
 89. Malpica A. How to approach the many faces of endometrioid carcinoma. *Mod Pathol*. 2016;29 Suppl 1:S29-44.
 90. 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.
 91. 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.
 92. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordelli 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.
 93. 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.
 94. Grevenkamp F, Kommos F, Kommos 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.
 95. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105(2):103-4.
 96. 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.
 97. 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.
 98. 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.
99. 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.
 100. 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.
 101. Gatliffe 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.
 102. 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.
 103. Lamb BW, Brown KF, Nagpal K, Vincent C, Green JS, Sevdalis N. Quality of care management decisions by multidisciplinary cancer teams: a systematic review. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(8):2116-25.
 104. Lamb BW, Green JS, Benn J, Brown KF, Vincent CA, Sevdalis N. Improving decision making in multidisciplinary tumor boards: prospective longitudinal evaluation of a multicomponent intervention for 1,421 patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;217(3):412-20.
 105. 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.
 106. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, Jurgensliemk-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.
 107. 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.
 108. 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.
109. 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.
 110. 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.
 111. Kennard JA, Stephens AJ, Ahmad S, Zhu X, Singh C, McKenzie ND, et al. Sentinel lymph nodes (SLN) in endometrial cancer: The relationship between primary tumor histology, SLN metastasis size, and non-sentinel node metastasis. *Gynecologic oncology*. 2019;154(1):53-9.
 112. Garcia TS, Appel M, Rivero R, Kliemann L, Wender MC. Agreement Between Preoperative Endometrial Sampling and Surgical Specimen Findings in Endometrial Carcinoma. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2017;27(3):473-8.
 113. Leitao MM, Jr., Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Gattoc LP, Rabbitt C, et al. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic oncology*. 2008;111(2):244-8.
 114. 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.
 115. 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.
 116. 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.
 117. Kim S, Ryu KJ, Min KJ, Lee S, Jung US, Hong JH, et al. Learning curve for sentinel lymph node mapping in gynecologic malignancies. *J Surg Oncol*. 2020;121(4):599-604.
 118. Tucker K, Staley SA, Gehrig PA, Soper JT, Boggess JF, Ivanova A, et al. Defining the learning curve for successful staging with sentinel lymph node biopsy for endometrial cancer among surgeons at an academic institution. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2020;30(3):346-51.

119. 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.
120. 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).
121. 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.
122. 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.
123. de Lange NM, Ezendam NPM, Kwon JS, Vandenput I, Mirchandani D, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced-stage endometrial cancer. *Curr Oncol*. 2019;26(2):e226-e32.
124. Khouri OR, Frey MK, Musa F, Muggia F, Lee J, Boyd L, et al. Neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced endometrial cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;84(2):281-5.
125. 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) \pm chemotherapy (CT) in early-stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991). *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(18_suppl):5503-.
126. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *European journal of cancer*. 2010;46(13):2422-31.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
 131. 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.
 132. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileskin 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.
 133. van den Heerik A, Horeweg N, Nout RA, Lutgens L, van der Steen-Banasik EM, Westerveld GH, et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2020;30(12):2002-7.
 134. Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, Abeler V, Duvillard P, Muller-Holzner E, et al. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(9):1102-8.
 135. 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.
 136. de Boer SM, Powell ME, Mileskin 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.
 137. 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.
 138. 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.
 139. Backes FJ, Felix AS, Plante M, Grégoire J, Sullivan SA, Rossi EC, et al. Sentinel lymph node (SLN) isolated tumor cells (ITCs) in otherwise stage I/II endometrioid endometrial cancer: To treat or not to treat? *Gynecologic oncology*. 2021;161(2):347-52.

140. 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.
141. St Clair CM, Eriksson AG, Ducie JA, Jewell EL, Alektiar KM, Hensley ML, et al. Low-Volume Lymph Node Metastasis Discovered During Sentinel Lymph Node Mapping for Endometrial Carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(5):1653-9.
142. 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.
143. 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.
144. Merck. Update on Phase 3 KEYNOTE-B21 Trial Evaluating KEYTRUDA® (pembrolizumab) Plus Chemotherapy, With or 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. 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.
146. 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.
147. Nguyen TV, Petereit DG. High-dose-rate brachytherapy for medically inoperable stage I endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 1998;71(2):196-203.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
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. 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.
 154. 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.
 155. 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.
 156. 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.
 157. Trojano G, Olivieri C, Tinelli R, Damiani GR, Pellegrino A, Cicinelli E. Conservative treatment in early stage endometrial cancer: a review. *Acta Biomed*. 2019;90(4):405-10.
 158. 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.
 159. 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.

160. 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.
161. 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.
162. Herrera Cappelletti E, Humann J, Torrejón R, Gambadauro P. Chances of pregnancy and live birth among women undergoing conservative management of early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2022;28(2):282-95.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. Prior CP, Doyle KR, Duffy SA, Hope JA, Moellering BJ, Prior GM, et al. The recovery of highly purified biopharmaceuticals from

- perfusion cell culture bioreactors. *J Parenter Sci Technol*. 1989;43(1):15-23.
171. Chen J, Cao D, Yang J, Yu M, Zhou H, Cheng N, et al. Oncological and reproductive outcomes for gonadotropin-releasing hormone agonist combined with aromatase inhibitors or levonorgestrel-releasing intra-uterine system in women with endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2022;32(12):1561-7.
 172. Mourich DV, Hansen J, Leong J. Natural killer cell enhancement factor-like gene in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Immunogenetics*. 1995;42(5):438-9.
 173. Topçu HO, Kaya C, Oral E. Fertility issue in early stage endometrial cancer patients. *Transl Cancer Res*. 2020;9(12):7797-808.
 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 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 Röntgengesellschaft [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. 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.
 184. 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.
 185. Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, Reid GC. Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(9):2360-4.
 186. 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.
 187. 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.
 188. 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.
 189. 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).
 190. 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.
 191. 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.
 192. 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.
193. 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.
 194. 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.
 195. 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.
 196. 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.
 197. Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ, Brose MS, Cohn AL, Mier J, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):711-8.
 198. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, Oaknin A, Mier J, Cohn AL, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(26):2981-92.
 199. Taylor MH, Lee CH, Makker V, Rasco D, Dutcus CE, Wu J, et al. Phase IB/II Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma, Endometrial Cancer, and Other Selected Advanced Solid Tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(11):1154-63.
 200. 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.
 201. 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.
 202. Marth C, Moore RG, Bidzinski M, Pignata S, Ayhan A, Jesús Rubio M, et al. #88 Lenvatinib plus pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy for advanced or recurrent endometrial cancer: primary results of the phase 3 ENGOT-en9/LEAP-001 study.

203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. Rendina GM, Donadio C, Fabri M, Mazzoni P, Nazzicone P. Tamoxifen and medroxyprogesterone therapy for advanced endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1984;17(4):285-91.
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. 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.
212. 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.

213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. 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.
218. 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.
219. 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.
220. 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.
221. 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.
222. 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.
223. 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).

224. Armuand GM, Rodriguez-Wallberg KA, Wettergren L, Ahlgren J, Enblad G, Höglund M, et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(17):2147-53.
225. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2006;13(3):300-7.
226. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer*. 2007;109(4):650-7.
227. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(3):392-8.
228. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;73(3):367-71.
229. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2013;22(5):634-8.
230. 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.
231. Cullen K, Fergus K, Dasgupta T, Fitch M, Doyle C, Adams L. From "sex toy" to intrusive imposition: a qualitative examination of women's experiences with vaginal dilator use following treatment for gynecological cancer. *The journal of sexual medicine*. 2012;9(4):1162-73.
232. Annon JS. The PLISSIT Model: A Proposed Conceptual Scheme for the Behavioral Treatment of Sexual Problems. *Journal of Sex Education and Therapy*. 1976;2(1):1-15.
233. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):17-24.
234. Cancercentrum. Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering 2020 [Available from: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/cancerrehabilitering/vardprogram/>]. .
235. Silver JK, Baima J. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment

- options, and improve physical and psychological health outcomes. *Am J Phys Med Rehabil.* 2013;92(8):715-27.
236. Oppedal K, Møller AM, Pedersen B, Tønnesen H. Preoperative alcohol cessation prior to elective surgery. The Cochrane database of systematic reviews. 2012(7):Cd008343.
 237. 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.
 238. 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.
 239. 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.
 240. 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.
 241. Piraux E, Caty G, Reyckler G. Effects of preoperative combined aerobic and resistance exercise training in cancer patients undergoing tumour resection surgery: A systematic review of randomised trials. *Surg Oncol.* 2018;27(3):584-94.
 242. 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.
 243. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2021;40(7):4745-61.
 244. 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.
 245. 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.
 246. Warr D. Prognostic factors for chemotherapy induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol.* 2014;722:192-6.
 247. Janelins 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.
 248. Seruga B, Zhang H, Bernstein LJ, Tannock IF. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(11):887-99.

249. 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.
250. 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.
251. 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 (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer*. 2015;23(1):223-36.
252. 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.
253. Hofsjö A, Bohm-Starke N, Blomgren B, Jahren H, Steineck G, Bergmark K. Radiotherapy-induced vaginal fibrosis in cervical cancer survivors. *Acta Oncol*. 2017;56(5):661-6.
254. 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.
255. Biglia N, Bounous VE, Sgro LG, D'Alonzo M, Gallo M. Treatment of climacteric symptoms in survivors of gynaecological cancer. *Maturitas*. 2015;82(3):296-8.
256. Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *European journal of cancer*. 2014;50(9):1628-37.
257. Peterson C. [Natural remedies--self care at your own risk! Danger of unknown adverse effects and interactions with "common" medications]. *Lakartidningen*. 2005;102(44):3200-1.
258. Malekzadeh F, Rose C, Ingvar C, Jernstrom H. [Natural remedies and hormone preparations--potential risk for breast cancer patients. A study surveys the use of agents which possibly counteract with the treatment]. *Lakartidningen*. 2005;102(44):3226-8, 30-1.



KAPITEL 22

Vårdprogramgruppen

22.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

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

22.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Ordförande: **Karin Stålberg**

Docent, överläkare, gynekologisk kirurgi, kvinnokliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Anna Måsbäck

Med.dr, överläkare, patolog, klinisk patologi i Lund, Labmedicin Skåne

Britta Lindqvist

Med.dr, överläkare, gynekologisk onkologi, sektionen för gynekologisk cancer, Karolinska sjukhuset, Stockholm

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

Diana Taslica

Överläkare, patolog, kvinnokliniken Gävle

Elin Turborn

Kontaktsjuksköterska, kvinnokliniken, Umeå universitetssjukhus

Evangelina Moriati

Överläkare, gynekologisk kirurgi, CFOG, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Evelyn Lundin

Med.dr, överläkare, gynekologisk kirurgi, kvinnokliniken, Universitetssjukhuset Linköping

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 sjukhuset, Stockholm

Pia Törnblom

ST-läkare onkologi, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset 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

Mia Semb, patientrepresentant, Nätverket mot gynekologisk cancer

22.3 Adjungerade författare

Elisabeth Epstein

Professor, överläkare, gynekologi, ultraljudsspecialist, kvinnokliniken, Södersjukhuset

22.4 Stödteam, verksamma vid RCC Väst

Malin Samuelsson, nationell vårdprogramhandläggare och utvecklingsledare

Christian Staf, statistiker

Tim Säll, statistiker

Charlotta Briggman, administrativ koordinator

22.5 Jäv och andra bindningar

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

22.6 Vårdprogrammets förankring

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

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. Nedan organisationer och regioner har lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll:

- Anhörigas riksförbund
- AstraZeneca
- CanINCA RCC

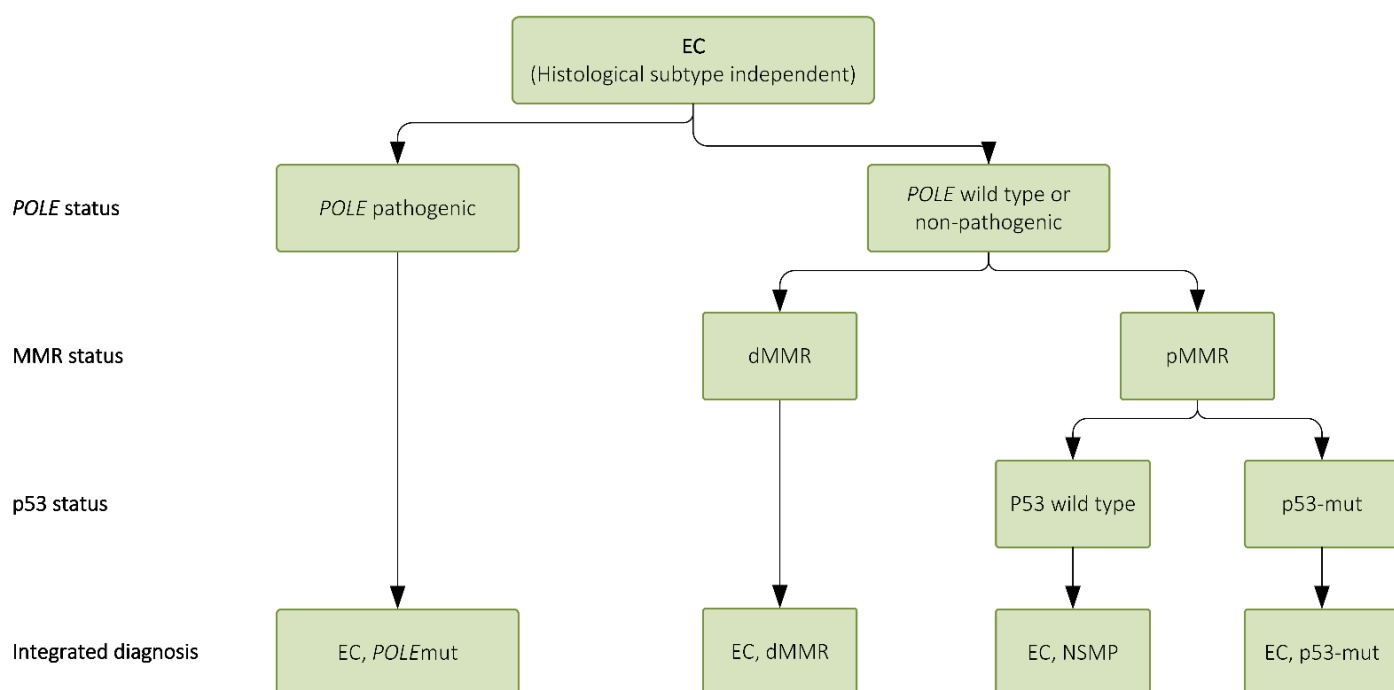
- Cancer i primärvården (CaPrim)
- Dietisternas riksförbund – sektionen dietister inom onkologi
- Distriktssköterskeföreningen (DSF)
- Eisai AB
- GSK AB
- Gynekologisk patologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset
- MSD Sverige
- NAG Cancergenomik och molekylär patologi
- NAG Cancerprevention inom NPO Cancer
- Nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel (NAC)
- Nationella arbetsgruppen för Cancergenetiska mottagningar
- Nationella primärrådet
- Nationell samordnare för Min vårdplan
- Norra sjukvårdsregionen
- NPO Tandvård
- Närhälsan och Primärvårdsrådet VGR
- Nätverket mot gynekologisk cancer
- Patient- och närstående rådet (PNR) RCC Väst
- PrimärvårdsKvalitet
- RCC Stockholm/Gotland
- Regionalt programområde barn och ungdomars hälsa inom sjukvårdsregionen Stockholm Gotland
- RPO Medicinsk diagnostik (Lab)
- Region Dalarna
- Region Gävleborg
- Region Halland
- Region Kronoberg
- Region Skåne
- Region Stockholm
- Region Uppsala
- Region Västra Götalandsregionen
- Region Värmland
- Region Västerbotten
- Region Västmanland
- Region Örebro län
- Samordningsrådet för geriatrik och palliativ medicin VGR
- SBU



- Sfam, Svensk förening för allmänmedicin
- SFPO Sjuksköterskor för palliativ omvårdnad
- Svensk förening för lymfologi
- Svensk Förening för Sexologi
- Svensk sjuksköterskeförening och Sjuksköterskor i cancervård
- Svensk urogenitalradiologisk förening, SURF
- Svenska Barnmorskeförbundet
- Sveriges Arbetsterapeuter
- Sydöstra sjukvårdsregionen
- TLV
- Vårdprocessgruppen för gynekologisk cancer vid RCC Mellansverige

BILAGA 1

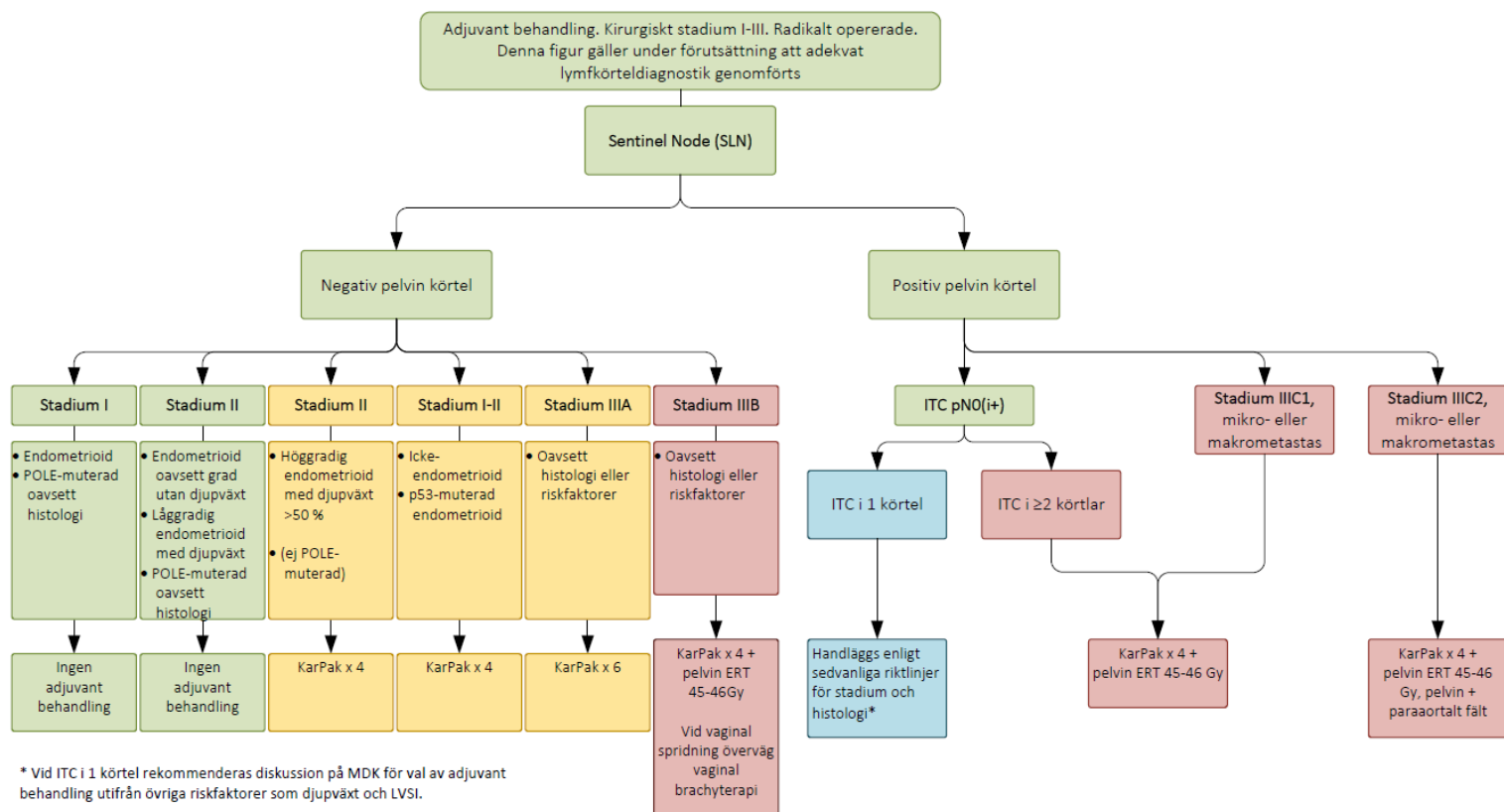
Alternativ sekventiell molekylär klassificering



BILAGA 2

Postoperativ behandling. Kirurgiskt stadium I-III. Radikalt opererade

Figuren gäller under förutsättning att adekvat lymfkörteldiagnostik genomförts.



BILAGA 3

Ändringar tidigare versioner

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.

Version 2.0, 2020-11-16

Kapitel 1

Sammanfattning är mer kortfattad.

Kapitel 12 Primär behandling

Detektion av portvaktsskörtlar 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 lågriskskriterier opereras med endast hysterektomi samt bilateral salpingooforektomi.

Kapitel 9 Diagnostik

Inför portvaktsskörteldiagnostik ändrar djupväxt i myometriet inte handläggningen, och behovet av kvalificerat ultraljud eller MRT försvinner därför med denna frågeställning.

I de delar av Sverige där portvaktsskörteldiagnostik ännu inte tillämpas fullt ut sker handläggningen enligt beskrivet alternativ.



Kapitel 9 Diagnostik

Preoperativ DT torax-buk för att bedöma eventuell spridning. Ett alternativ är lungröntgen vid låggradig endometrioid tumör (tidigare FIGO-grad 1–2).

Kapitel 10 Kategorisering av tumören

Med den patologiska ”ultrastaging” av portvaktscörtlar som utförs diagnostiseras fler engagerade lymkörtlar i form av makrometastaser, mikrometastaser och isolerade tumörceller (ITC).

Stadieindelningen av tumörer med ITC sker enligt övriga riskfaktorer med tillägg av N0(i+) för stadier upp till och med IIIB.

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 adenocarcinom har klassificerats som FIGO-grad 1–3 men denna indelning kommer att ersättas av höggradig (grad 3) och låggradig (grad 1–2).

Mucinöst adenocarcinom var tidigare en egen undergrupp men räknas nu in under endometrioida adenokarcinom.

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.

BILAGA 4

Version 2.0 Remissrunda med remissvar från regioner och organisationer

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 U-sjukhuset i Örebro och
Akademiska sjukhuset i Uppsala
Gyncancermottagningen, Karolinska sjukhuset Solna
Kvinnokliniken Västerås
Rehabiliteringskliniken, Hallands sjukhus
NAG Ärftlig cancer



Vårdprogramgruppen 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 vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.



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