

Kap. 3. Behandling af primær sygdom

Kirurgisk behandling

Corpus cancer er en sygdom, der langt overvejende behandles og kureres kirurgisk. Som beskrevet i afsnittet under epidemiologi har op mod halvdelen af patienterne stadium IA sygdom med lav risiko for recidiv. Den primære kirurgiske behandling af kvinder med karcinom, udgået fra uterus, er hysterektomi og bilateral salpingo-ooforektomi (BSO). Denne behandling hviler på et empirisk grundlag. Skyllévæske er ikke længere obligatorisk, men kan overvejes ved fund af højmaligne tumorkomponenter. Ved det kirurgiske indgreb anbefales en klinisk vurdering af lymfeknuderne i det lille bækken. Forstørrede og eller suspekter lymfeknuder fjernes uanset præ- og peroperativt formodet stadie. Der henvises i øvrigt til afsnittet om lymfeknudefjernelse. Uterus bør fjernes i ét stykke for at undgå spredning af cancerceller til peritonealkaviteten, af samme grund anses supravaginal hysterektomi for kontraindiceret.

Hos unge med endometriecancer i tidligt stadium kan man overveje at bevare normale ovarier, efter grundig information om fordele og ulemper herved og individuel vurdering (se afsnittet om behandling af unge kvinder med endometriecancer).

De kirurgiske retningslinjer for operation af sarkom udgået fra uterus er beskrevet i afsnittet om sarkomer.

Hysterektomi

Hysterektomi kan fortages laparoskopisk (evt. robotassisteret), transabdominalt eller vaginalt. Tidligere har man ikke anbefalet laparoskopisk operation af endometriecancer i Danmark, idet der har været bekymring for, om en laparoskopisk procedure ville øge antallet af recidiver og reducere overlevelsen. Dette skyldes, at der i litteraturen har været usikkerhed om 3 faktorer; hvorvidt manipulation af uterus under den laparoskopiske procedure gav anledning til et øget antal recidiver i vaginaltoppen [1, 2], om anvendelse af intrauterine manipulatorer, der gav en øget frekvens af cancerceller i den peritoneale skyllevæske havde klinisk relevans [3, 4], og at portmetastaser (implantationsmetastaser) var beskrevet som et sjældent fænomen [5-8].

Der har også været en udbredt bekymring for, at den manglende taktile fornemmelse ved laparoskopi kunne medføre, at palpable metastaser i abdomen og patologiske lymfeknuder blev overset [9]. En metaanalyse af 8 randomiserede studier har fastslået, at der ikke er forskel i peroperativ komplikationsrate, men blodtabet reduceres, operationstiden forlænges, og der er færre postoperative komplikationer ved laparoskopisk operation sammenlignet med laparotomi [10]. Før de danske anbefalinger kunne ændres, var der dog behov for en undersøgelse, der vurderede effekten af laparoskopisk operation på overlevelse og recidivfrekvens. I 2012 publiceredes 3-års overlevelsen fra et stort internationalt multicenterstudie [9].

I GOG-LAP2 studiet blev 2616 kvinder med formodet stadium I og IIA (FIGO 88) karcinomer/sarkomer randomiseret til enten laparotomi (920 TAH) eller laparoskopi (1696 LAVH/TLH). Alle patienter, undtagen 4 % af laparotomerede og 8 % af laparoskoperede, fik fjernet pelvine samt paraaortale lymfeknuder. Efter 3 år havde 10,2 % af laparotomi gruppen og 11,4 % af laparoskopi gruppen fået recidiv; en forskel på 1,14 %, som forfatterne ikke tillagde klinisk betydning. Den samlede 5 års overlevelse i de to grupper var ens (89,8 %). Konverteringsraten fra laparoskopisk til åben kirurgi var forholdsvis høj 25,8% og skyldes manglende

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri. 4. revision af guideline – april 2019

overblik (14,6 %), cancersygdommen (4,1 %), blødning (2,9 %) og andet (4,2 %). Konverteringsraten var associeret med højt BMI, dissemineret sygdom og høj patientalder i nævnte rækkefølge. Fordelene ved laparoskopi var kortere indlæggelsestid, færre moderate til svære postoperative komplikationer, forbedret kropsopfattelse og livskvalitet [11, 12]. Ulemperne var forlænget operationstid (204 vs 130 min). Der var ingen forskel på fordelingen af recidiver i de to grupper, specielt var der lige mange med vaginale metastaser hhv. 1,5 % og 1,6 %. I laparoskopi gruppen fandtes portmetastaser hos fire patienter (0,24 %), hvoraf de tre havde dissemineret sygdom [9](IIIA, IIIC, IVB). En undergruppe af kvinderne blev bedt om at deltage i en undersøgelse af seksuel funktion [13]. Svarprocenten var 50 %, patienter, der svarede, rapporterede ingen forskel i seksuel funktion i laparoskopi- hhv. laparotomi-gruppen. Begge grupper oplevede nedsat seksuel funktion postoperativt. Funktionen blev normaliseret, til præoperativt niveau, indenfor 6 måneder.

Studiet havde ikke non-endometrioid histologi som separat end-point, men ved en senere analyse af non-endometrioid histologi (87 karcinosarkomer, 289 serøse og 42 clear-cell) fandtes ingen forskelle i behandlingseffekt[9]. Med baggrund i denne undersøgelse, er der ingen kontraindikationer mod laparoskopisk operation på patienter med non-endometrioid histologi. I hht. de seneste ESMO-ESGO-ESTRO guidelines [14-16] anbefales det derfor, at patienter med lav- og intermediær-risiko i videst mulig udstrækning behandles med minimal invasiv kirurgi. For høj-risiko patienter kan laparoskopisk kirurgi også overvejes.

Evidens	
Minimal invasiv kirurgi er sikker i forhold til overlevelse og recidiv frekvens for lav- og intermediær-risiko endometrie-cancer	1B
Minimal invasiv kirurgi er formentlig sikker i forhold til overlevelse og recidivfrekvens for høj-risiko endometrie-cancer	IV
Rekommandation	
Minimal invasiv kirurgi bør være standardbehandling til patienter med lav- og intermediær-risiko endometrie-cancer	A
Minimal invasiv kirurgi kan tilbydes patienter med høj-risiko endometrie-cancer	B

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri. 4. revision af guideline – april 2019

Vaginal hysterektomi

Vaginal hysterektomi anbefales ikke som standardbehandling, idet vurdering af de intraabdominale forhold ikke er muligt. I hht. de seneste ESMO-ESGO-ESTRO guidelines [14-16] anbefales samstemmende at reservere vaginal hysterektomi til patienter, som pga. af alder eller comorbiditet er uegnede til laparoskopisk eller åben kirurgi, hvor man samtidig formoder, at patienten har stadium I, lav-risiko.

Evidens	
Vaginal hysterektomi giver ikke mulighed for at palpere og visualisere de intraabdominale forhold	IV
Rekommandation	
Vaginal hysterektomi kombineret med BSO bør kun udføres, såfremt der er relativ eller absolut kontraindikation imod et abdominalt eller laparoskopisk indgreb, samt hos selekterede patienter med sikker lav-risiko stadium I sygdom	C

Radikal hysterektomi

Et japansk studie kunne ikke demonstrere overlevelsesgevinst ved radikal hysterektomi sammenlignet med simpel hysterektomi til patienter med stadium II sygdom, men fandt derimod øget perioperativ komplikationsrate samt større morbiditet [17]. Et andet studie har vist, at parametriel invasion ikke kunne prædikeret fra cervical invasion alene [18]. Det anbefales derfor iht. de seneste ESMO-ESGO-ESTRO guidelines [14-16] IKKE længere at udføre radikal hysterektomi hos patienter med stadium II sygdom. Man anbefaler dog fortsat, at patienter med påvist eller mistænkt parametriel indvækst behandles med radikal hysterektomi. Patienter med cervical involvering skal fortsat have fjernet lymfeknuder. Omfanget af lymfadenektomi bestemmes ud fra de uterine forhold, således at de alle tilbydes pelvin lymfadenektomi, medens patienter med uterine høj-risikofaktorer yderligere kan tilbydes paraaortal lymfadenektomi.

**Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.
4. revision af guideline – april 2019**

Evidens	
Radikal hysterektomi giver ikke en overlevelsesgevinst i forhold til simpel hysterektomi	IV
Parametriel invasion kan ikke prædikeret ud fra cervical invasion alene	IV
Rekommandation	
Patienter med stadium II sygdom skal behandles med simpel hysterektomi	C
Ved påvist eller mistænkt parametriel indvækst behandles forsat med radikal hysterektomi	C

Lymfadenektomi

Pelvin lymfadenektomi har i en årrække indgået i stadieinddeling – staging – af endometriecancer med dyb myometrieinvasion, cervixinvolvering, endometrioidt adenokarcinom, grad 3 og type 2 histologi. Resultater fra to fase III, randomiserede undersøgelser, ASTEC studiet [19] og den italienske undersøgelse [20] viste ingen overlevelsesgevinst ved pelvin lymfadenektomi for stadium I og II, men der sås et øget antal af både akutte og sene postoperative bivirkninger. Til gengæld hviler beslutningen om eventuel postoperativ behandling på lymfeknude staging af formodede stadium I og II patienter, som up-stages til stadium IIIC ved fund af metastaser i pelvine lymfeknuder. I 2015 udgav de europæiske selskaber ESMO-ESGO-ESTRO en konsensus artikel, hvori bl.a. rekommandationer for lymfadenektomi (indikationer og omfang) blev gennemgået [14]. Man konkluderede, at hvis der er indikation for lymfadenektomi, skal man overveje pelvin og paraaortal lymfadenektomi til nyreoveniveau i alle tilfælde og for alle histologiske typer. Rekommandationen blev baseret på afstemning i gruppen, til fordel for ovenstående, men uden fuld konsensus. Denne divergens skyldes, at den foreliggende faglige litteratur kan tolkes forskelligt. Disse danske guidelines beskriver derfor, som hidtil, pelvin og paraaortal lymfadenektomi særskilt.

Den **pelvine** lymfadenektomi udføres ved at fjerne fedtvæv og lymfeknuder beliggende omkring vasa iliaca communis, iliaca interna og externa samt i fossa obturatoria. Indgrebet kan være mere eller mindre ekstensivt, og der er ikke enighed om definitionen af begreberne lymfeknudebiopsi, lymfadenektomi, sampling, lymfeknudeexairese, ekstensiv kirurgisk stadieinddeling etc. Retrospektive studier samt en metaanalyse har set på overlevelse efter lymfadenektomi og finder forbedret overlevelse, hvis der fjernes min. 10-12 lymfeknuder [21-24]. Antallet af fjernede lymfeknuder anses derfor som en surrogatmarkør for, at lymfadenektomi er tilstrækkelig [25, 26]. Hidtil har det været et krav, at der for at indgå i ENGOT - EN2 DGCG/EORTC 55102-studiet om værdien af postoperativ kemoterapi for en gruppe patienter uden lymfeknudespredning, var fjernet mindst seks lymfeknuder fra hver bækkenvæg (i alt mindst 12). Der er

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri. 4. revision af guideline – april 2019

imidlertid kommet en tilføjelse til protokollen, således det nu accepteres, at der skal have været bilateral detektion af sentinel nodes.

Formålet med lymfadenektomi er at vurdere sygdomsudbredelse til lymfeknuderne med henblik på korrekt stadietinddeling og beslutning om adjuverende behandling. Registrering af lymfeknudestatus i det lille bækken og paraaortalt indgår i FIGO's klassifikation [27] af endometriecancer. De to ovennævnte prospektive fase III undersøgelser viste, som anført, ingen selvstændig overlevelsesgevinst ved lymfadenektomi, men retrospektive undersøgelser har peget på, at lymfadenektomi hos kvinder med højrisiko sygdom kunne øge overlevelsen [25, 28-30]. Denne øgede overlevelse kunne være resultat af "stage-migration", samt at de kvinder, der blev tilbudt lymfadenektomi, var yngre og med beskedne/ingen comorbiditet.

Det er vist, at risikoen for (pelvine) lymfeknudemetastaser er relateret til invasionsdybden i myometriet samt tumors differentieringsgrad [31, 32]. Risikoen er ligeledes øget, hvis histologien er serøst adenokarcinom, clear cell adenokarcinom og udifferentieret karcinom.

Tallene fra disse 2 studier er sammenstillet i tabel 1.

Tabel 1. Pelvine lymfeknudemetastaser i relation til myometrieinvasion og differentieringsgrad, hos patienter med stadium I endometrioidt adenokarcinom fra 2 store studier [31, 32].

Myometrieinvasion	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Kun i endometriet	0 %	3 %	0 %
Inderste 1/3	3 %	5 %	9 %
Midterste 1/3	0 %	9 %	4 %
Yderste 1/3	11 %	19 %	34 %
Myometrieinvasion	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Kun i endometriet	0 %	4 %	0 %
< 50% myometrieinvasion	0 %	10 %	7 %
≥ 50% myometrieinvasion	0 %	17 %	28 %

I 2014 bekræftede et amerikansk studie [33], at der var et meget lille antal lymfeknudemetastaser hos lavrisikopatienter.

Nogle studier har vist, at risikoen for paraaortale lymfeknudemetastaser er lav (1-9 %) [29, 31, 34, 35], såfremt der ikke er metastaser til lymfeknuderne i det lille bækken.

I et studie fra Mayo klinikken i 2008 [36] fandt man imidlertid en højere risiko for spredning til paraaortale lymfeknuder end tidligere vist. Patientmaterialet bestod af 422 patienter med endometriecancer, af hvilke

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.
4. revision af guideline – april 2019

112 tilhørte lavrisikogruppen (endometrioid adenokarcinomer, grad 1 og 2, <50 % nedvækst), mens 310 var kandidater til lymfadenektomi. Proceduren blev fravalgt hos 29 pga. f.eks. alder og comorbiditet. Af hele gruppen fik 303 udført lymfadenektomi – heraf 22 fra lavrisiko gruppen. Af den totale gruppe var 314 stadium 1 eller II, mens 108 var i stadium III eller IV. Fordelingen af lymfeknude metastaser (alle lokalisationer) i relation til histologi hos de 281 patienter, der ikke tilhørte lavrisiko gruppen ses af tabel 2.

Tabel 2. Fordelingen af lymfeknude metastaser i relation til histologi hos de patienter, der ikke tilhørte lavrisiko gruppen [36].

Histologisk type	Antal patienter		
	Total (n=281)	Positive lymfeknuder, alle lokalisationer (n=63)	Prævalens %
Endometrioid	209	34	16
Non-endometrioid	72	29	40

Fordelingen af metastaser mellem pelvine og paraaortale lymfeknuder hos patienter, der havde lymfeknudemetastaser fremgår af tabel 3.

Tabel 3. Hyppighed af observerede metastaser til pelvine og paraaortale lymfeknuder hos patienter med spredning til lymfeknuderne, som fik foretaget systematisk lymfeknude fjernelse [36].

Lymfeknude-lokalisation	Endometrioid Antal (%*) (n=32)	Non-endometrioid Antal (%*) (n=25)	Total Antal (%*) (n=57)
Kun pelvis	12 (37)	7 (28)	19 (33)
Pelvis + paraaortalt	14 (44)	15 (60)	29 (51)
Kun paraaortal	6 (19)	3 (12)	9 (16)

*% er ud af den/de samlede gruppe(r) med den pågældende histologi, ikke ud af hele gruppen på 281 patienter.

At udføre lymfadenektomi er forbundet med en forøget per- og postoperativ morbiditet. Operationstiden forlænges [19], og der findes risiko for underekstremitetslymfødem, lymfocele og nerveskade [37-39]. Der er imidlertid stor spredning i, hvor stor procentdel, der angives, at få de ovennævnte komplikationer. F.eks. afhænger hyppigheden af lymfødem af antallet af fjernede lymfeknuder, samt af om der gives adjuverende postoperativ behandling. I de nævnte studier varierer hyppigheden af lymfødem fra 3,5 % til 35 %. Der findes i øjeblikket ingen danske data for disse komplikationer hos patienter behandlet for endometriecancer.

Metastasesuspekter lymfeknuder, set ved billeddiagnostik eller peroperativt, anbefales fortsat fjernet i alle stadier.

Paraaortal lymfadenektomi (PALND) har ikke været anbefalet som en rutinemæssig procedure i de tidligere DGCG guidelines for corpuscancer. Indgrebet har hidtil udelukkende haft en fast anbefaling ved palpable

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri. 4. revision af guideline – april 2019

(bulky) paraaortale lymfeknuder eller suspekter lymfeknuder påvist ved præoperativ billeddiagnostik. Samtidig har der ikke rutinemæssigt været udført billeddiagnostik, der belyser det paraaortale område. Således findes der ikke systematiske danske opgørelser over PALND med/uden billeddiagnostik. Som det gælder ved den pelvine lymfadenektomi findes der ikke randomiserede studier, der kan påvise en overlevelsesgevinst ved systematisk at fjerne de paraaortale lymfeknuder hos patienter med tidlige stadier af endometrie-cancer. I 2010 blev der udgivet et Cochrane review [40] og et nyt i 2015 [41], der efter sammenstilling af data fra to større randomiserede studier [19, 20] nåede til den samme konklusion. Samme år udkom imidlertid i Lancet et retrospektivt japansk kohorte studie (SEPAL study), der belyser Survival Effect of Para-Aortic Lymphadenectomy in endometrial cancer [42]. I dette studie sammenlignede forfatterne overlevelse (overall survival, disease-specific survival og recurrence-free survival) på to japanske centre, der har anvendt henholdsvis pelvin og pelvin + paraaortal lymfadenektomi som rutineindgreb ved endometrie-cancer. 671 patienter blev inkluderet med 330 på det ene center (HUH – anbefaler pelvin + paraaortal) og 341 på det andet (HCC – anbefaler kun pelvin som standard). Ud over forskellige kirurgiske rutiner var der imidlertid også forskelle i den postoperative adjuverende behandling, således at der på HUH blev anvendt kemoterapi ved behov for efterbehandling, mens der på HCC blev anvendt både stråle- og kemoterapi. Undersøgelsen fandt en signifikant overlevelsesgevinst i intermedier og højrisikogruppen hos de patienter, der fik foretaget såvel pelvin som paraaortal lymfadenektomi sammenlignet med gruppen, der udelukkende fik foretaget pelvin lymfadenektomi. Således var 5-års overlevelsen i gruppen, der fik fjernet pelvine alene 72,6 % mod 83,2 % i gruppen, der fik fjernet pelvine + paraaortale.

Undersøgelsen havde imidlertid en række faldgruber, der gør den uegnet til at lave evidensbaserede behandlingsstrategier. Det er et retrospektivt og ikke-randomiseret materiale, og patienter med intermedier og høj risiko er ikke umiddelbart sammenlignelige med danske data, da "peroperative" stadium III og IV indgik.

Flere store amerikanske centre har rutinemæssigt gennem en årrække fjernet både pelvine og paraaortale lymfeknuder jævnfør de amerikanske NCCN guidelines (2013). I de seneste år er der publiceret artikler, hvor man i tiltagende grad rejser tvivl om behovet for, at denne procedure udføres som standard, og de amerikanske NCCN rekommandationer blev også modificerede i takt hermed (2015). Hvorvidt lymfadenektomi, såvel paraaortalt som pelvint, har en terapeutisk effekt, er ikke afklaret, og resektionen af "ikke-bulky" lymfeknuder har hidtil været betragtet som en staging procedure mhp. allokering til evt. adjuverende behandling. I 2013 udgik to større studier fra Mayo Clinic, Rochester, hvor andelen med lymfeknude involvering i forskellige gebeter blev opgjort [43, 44]. Det første studie [43] så udelukkende på patienter (946) med endometrioide adenokarcinomer, mens det andet [44] så på patienter (742) med alle typer histologi fordelt på en "at risk" (for lymfeknudeinvolvering generelt) mod en "not at risk" gruppe. Begge studier argumenterede for at *undlade* PALND hos en række patienter, hvor risikoen for involvering af de paraaortale lymfeknuder var negligeabel (under 1-3 %). Dette gælder for patienter med endometrioide adenokarcinomer, grad 1 og 2 tumorer med < 50 % myometrieinvasion. Modsat fandtes at involvering af pelvine lymfeknuder hos patienter med endometrioide adenokarcinomer var en af de stærkeste prædiktorer for paraaortal lymfeknudeinvolvering, og der argumenteres for, at der hos denne gruppe fortages PALND. Dette er i modstrid med den ellers herskende (europæiske) opfattelse af, at indgrebet fortages med henblik på staging og ikke terapeutisk, da denne gruppe jo dermed ud fra de nu gældende

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.

4. revision af guideline – april 2019

rekommendationer allerede ud fra de påviste metastaser i de pelvine lymfeknuder allokeres til adjuverende kemoterapi.

For at fastlægge det kraniale niveau for paraaortal lymfadenektomi skeles til Kumar et al. undersøgelse fra 2014 [44]. I denne blev 742 patienter (opererede fra 2004-2008) med alle typer af histologi og alle stadier opdelt i to subgrupper "not at risk subgroup" og "at risk subgroup". "Risk" går på lymfeknudeinvolvering enten pelvint eller paraaortalt. 514 var "at risk" og af disse fik 89 % foretaget lymfadenektomi efter rekommandationerne. Specifikt blev der også set på, hvorfra i det paraaortale område de metastatiske lymfeknuder blev påvist. Der var et lavt gebet fra aortabifurkatur til IMA (arteria mesenterica inferior) og et højt gebet fra IMA til ve. nyrene. Som for de rent endometrioid adenokarcinomer gjaldt det, at risikoen for paraaortal lymfeknudeinvolvering uden samtidig pelvin lymfeknudeinvolvering var negligeable men hvis/når paraaortal involvering blev påvist var der i langt de fleste tilfælde (88 %) involvering i det høje gebet, og i 35 % at patienter med paraaortale lymfeknudemetastaser blev de udelukkende fundet over IMA. Endvidere findes, at hos patienter med positive pelvine lymfeknuder vil i alt 51 % også have positive paraaortale lymfeknuder fordelt på 45 % med endometrioid histologi og 55 % ved non-endometrioid histologi. Til gengæld genfindes, at hvis der pelvine lymfeknuder er negative, er der kun 1-3% med positive paraaortale lymfeknuder.

Der findes fortsat ikke evidens for den terapeutiske effekt af hverken pelvin eller paraaortal lymfadenektomi. Derfor finder gruppen IKKE belæg for at paraaortal lymfadenektomi skal indgå som en fast rekommandation ved corpuscancer af hverken endometrioid eller non-endometrioid histologi. Da man imidlertid ikke kan udelukke, at der findes en sådan effekt (hvilket bl.a. indikeres i SEPAL-studiet [42]), mener vi, paraaortal lymfadenektomi kan overvejes i udvalgte tilfælde, specielt ved type 2 histologiske typer. I de enkelte tilfælde skal indikationen naturligvis sammenholdes patientens alder og comorbiditet, idet indgrebet i sig selv er behæftet med en øget per- og postoperativ morbiditet, sammenlignet med indgreb uden samtidig paraaortal lymfadenektomi. Specifikke tal for dette findes ikke i litteraturen, men man anfører, at risikoen for lymfocele og lymfødeme stiger i takt med antallet af fjernede lymfeknuder. Endvidere kan man overveje at lade til- eller fravalg hvile på en præoperativ billeddiagnostik, hvor PET/CT scanning synes at være bedst egnede modalitet [45]. Hvis PALND udføres, bør det foretages op til nyreveneniveau.

Lymfovaskulær invasion (LVSI) forringer generelt prognosen og øger risikoen for lymfeknudemetastaser. Det er dog generelt ikke muligt at påvise LVSI ved almindelig præoperativ endometriediagnostik, og det er derfor vanskeligt at tilrettelægge lymfadenektomi efter denne parameter. Herværende guidelines anbefaler derfor ikke, at det anvendes til at tilrettelægge kirurgiens omfang.

Sentinel lymfeknude (SN):

Flere metaanalyser har undersøgt anvendelsen af sentinel lymfeknude (SN) dissektion hos patienter med endometrie-cancer [46-49]. Ideen med at anvende denne teknik er at minimere operationens omfang uden at overse patienter med dissemineret sygdom [50]. Hermed har det været målet at nedsætte de per- og postoperative bivirkninger. Et nyere studie fra Sverige har vist, at hvis man bruger metoden til "ikke" højrisiko patienter, kan risikoen for underkøstremittets lymfødeme reduceres fra 18.1 % til 1.3 % [51]. Gentagende metaanalyser har vist, at både detektionsrate, sensitivitet og det at finde SN bilateralt (bilateral detektionsrate) er blevet betydeligt forbedret over tid, og specielt har den cervicale

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri. 4. revision af guideline – april 2019

injektionsmetode og indførelsen af Indocyaningrøn (ICG) som tracer forbedret metoden [46-49]. I den nyeste metaanalyse, der omfatter 5348 patienter, estimeres SN detektionsraten til 87 % (95% CI: 84-89), bilateral SN detektion til 61 % (56-66), paraaortal detektion til 6 % (3-9), sensitivitet af SN til 94% (91-96) og en NPV til 100% (99-100) [49]. Metaanalysen viser også, at inklusion af lavt differentierede tumorer ikke synes at påvirke gevinsten ved SN metoden. Således giver metoden ikke inferior overlevelse eller flere recidiver. Der vil derimod oftere blive givet efterbehandling efter SN metoden i forhold til fuld lymfadenektomi [49]. En tidligere metaanalyse konkluderede også, at den bilaterale detektionsrate øges ved anvendelse af robot sammenlignet med konventionel laparoskopi [48]. Nye svenske undersøgelser viser, at man kan øge detektionsraten ved at geninjicere tracer ved manglende detektion [51].

Når metoden tages i brug, er det vigtigt at tage stilling til, om metoden skal anvendes til alle risikogrupper. Patienter med præoperativ diagnose af atypisk hyperplasi udgør en speciel udfordring, idet man ved, at mere end halvdelen har cancer på den endelige histologi (se afsnittet om atypisk hyperplasi). Et enkelt studie har undersøgt risikoen for metastatiske SN hos patienter med atypi og fundet, at hvis den præoperative diagnose blot hed "atypisk hyperplasi" havde 44% cancer ved den endelige histologi, og 0 ud af 31 patienter havde metastaser i SN. I studiet var der hos en gruppe patienter anvendt termen "atypi - cannot rule out cancer", og i denne gruppe havde 66 % cancer på den endelige patologi, og her havde 12.1 % (4 ud af 33) SN med metastaser [52]. Da diagnosen atypi - cannot rule out cancer ikke er en standard diagnose i Danmark, er studiets resultater svære at anvende. Hvis man får mistanke om cancer hos patient med atypisk hyperplasi, kan yderligere udredning og evt SN overvejes. For lav-risiko patienter har vi i Danmark ikke tidligere anbefalet fjernelse af lymfeknuder, idet denne gruppe har en god prognose. Problemet med at undlade SN hos patienter lav-risiko-histologi opstår, fordi man ikke altid kender patientens risikogruppe/stadium (Ia versus Ib eller II) på forhånd. Man kan derfor vælge ved operationsstart at fjerne de detekterbare SN, og hvis man ikke finder bilaterale SN, kan en makrovurdering af uterus afgøre, om patienten er lav-risiko og derved "spare" fuld lymfadenektomi. Ved dyb (>50%) myometrievinvasion og manglende detektion fjernes alle pelvine lymfeknuder på den/de sider, hvor der ikke er detektion. En anden metode er præoperativ bedømmelse af myometrievinvasionen ved enten UL eller MR [53], således man estimerer stadiet før operation. Brugen af SN til høj-risiko patienter og også blevet debatteret, idet denne gruppe ofte har metastaser både i de pelvine og de paraaortale lymfeknuder, men flere studier synes at antyde, at metoden også kan anvendes til denne patientgruppe [49, 54].

Der er dog forsat flere uafklarede spørgsmål.

Hvad betyder fundet af mikrometastaser for patienternes overlevelse, og skal disse patienter tilbydes efterbehandling [55]? Indtil man ved dette, vil disse patienter blive behandlet som patienter med lymfeknude metastaser.

Skal man ved fund af metastatiske SN reoperere patienterne og fjerne de øvrige pelvine og paraaortale lymfeknuder? I Sepal studiet (retrospektivt studie) fandt man hos intermedieære og høj-risiko patienter, at fuld pelvin og paraaortal lymfadenektomi synes at give en betydelig bedre overlevelse end pelvin lymfadenektomi alene, når man sammenlignede to institutioner [42]. Disse patienter fik ikke strålebehandling postoperativt men adjuverende kemoterapi. Institutionerne er derfor ikke sammenlignelige. Forfatterne overvejer også, om forskellen evt kan forklares ved, at kemoterapi ikke kan

**Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.
4. revision af guideline – april 2019**

fjerne metastatiske paraaortale lymfeknuder, men dette spørgsmål er ikke afklaret. Da der ikke findes randomiserede studier, der kan besvare dette spørgsmål, må man afvente yderligere undersøgelser.

I DK har vi i en årrække valgt at udføre præoperativ PET-CT ved kendt højrisiko histologi, og dette har været brugt til at guide behandlingen. På flere afdelinger har man derfor valgt, at ved PET-CT uden mistanke om dissemineret sygdom anvendes fuld lymfeknudestaging pelvint og evt. paraaortalt afhængigt af patientens ønske, alder og co-morbiditet. Påvises dissemineret sygdom tilrettelægges behandlingen herefter. Forstørrede/PET positive lymfeknuder bør sendes til frys, og ved metastasering bør alle forstørrede lymfeknuder fjernes.

Enkelte afdelinger har valgt, at hvis der påvises metastaser i SN fra lav- og intermediær-risiko-patienter foretages en PET/CT-scanning postoperativt for at se, om der i realiteten er tegn på yderligere disseminering, og videre behandling tilrettelægges herefter. Synes evt. PET-positive forandringer resektable, tilbydes dette forud for evt. onkologisk behandling. Der er dog ingen evidens på dette område, fremgangsmåden baserer sig på "sund fornuft". Hvor vidt der vil komme undersøgelser, der giver egentlig evidens for fremgangsmåden, er usikkert og må afventes.

Evidens	
Der er ingen dokumenteret overlevelsesgevinst ved lymfadenektomi til patienter med lav-risiko endometriecancer (stadium IA)	III
Der er ingen dokumenteret overlevelsesgevinst ved lymfadenektomi til patienter med intermediær-risiko (endometrioid adenokarcinomer grad 1 og 2 med mere end 50% myometrieinvasion eller grad 3 mindre end 50%)	II
For patienter med høj-risiko histologi er der en mulig, men ikke sikkert dokumenteret overlevelsesgevinst ved pelvin + paraaortal lymfadenektomi	IV
Lymfadenektomi er en staging procedure med henblik på at tilrettelægge yderligere behandling	III
SN metoden til endometriecancer har en høj detektionsrate og sensitivitet	IA
Den bilaterale detektionsrate er lavere og kræver yderligere fuld lymfeknude resektion på den ikke detekterede side	IA
Man ved ikke om fundet af metastatiske SN indikerer yderligere lymfeknude resektion eller om efterbehandling med kemoterapi og eller stråler er tilstrækkelig	IV
Rekommandation	
SN kan anvendes som staging procedure	A
Der er ikke indikation for lymfadenektomi til lav-risikopatienter	A
Arbejdsgruppen anbefaler lymfeknudestaging ved intermediær risiko gerne som SN procedure under tæt kontrol af kvaliteten af proceduren gerne protokolleret	C

**Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.
4. revision af guideline – april 2019**

For patienter med høj-risikosygdom (grad 3 endometrioide adenokarcinomer eller præoperativt kendt st II) og non-endometrioide karcinomer anbefales pelvin lymfadenektomi	B
For patienter med høj-risikosygdom (grad 3 endometrioide adenokarcinomer med mere end 50% myometrieinvasion eller præoperativt kendt st II) og non-endometrioide karcinomer kan paraaortal lymfadenektomi op til nyreveneniveau overvejes.	C
Det forslås at man under indførelse af SN-teknik i Danmark udfører kvalitetskontrol af resultaterne.	C

Non-endometrioide histologiske undertyper

Behandling af non-endometrioide adenokarcinomer adskiller sig ikke fra behandlingen af høj-risiko endometrioide karcinomer. Iht. de seneste ESMO-ESGO-ESTRO guidelines [14-16] anbefales kun omentektomi ved serøse adenokarcinomer, idet undersøgelser har vist en tendens til cancerudsæd til omentet, mens det ikke synes nødvendigt for karcinosarkomer, clear cell og udifferentierede karcinomer [56, 57].

SEIC (serous endometrial intraepithelial carcinoma) er betegnelsen for en sjælden variant af serøst karcinom. Flere terminologier har været anvendt, men ovenstående anbefales af WHO.

Grundet sjældenheden er litteraturen vedr. kliniske anbefalinger på området sparsom [58, 59].

Evidens	
Serøse adenokarcinomer har en tendens til udsæd til omentet	IV
Rekommandation	
Omentektomi bør udføres ved behandling af serøse adenokarcinomer og udifferentierede karcinomer, manglende primær omentektomi er dog ikke indikation for reoperation	C

**Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.
4. revision af guideline – april 2019**

Avanceret endometriecancer

Endometriecancer stadium III og IV udgør i DGCD 2005-2012 hhv. 11 % og 2,5 % af de egentlige endometriecancer. Også på verdensplan er der relativt få i disse stadier, og litteraturen på dette område er derfor sparsom. Der findes ingen randomiserede kirurgiske behandlingsstudier for stadium III og IV cancer, og de studier, der findes, er heterogene med hensyn til tumor type og grad, samt adjuverende onkologisk behandling. Samstemmende er der vist overlevelsesmæssig gevinst ved optimal cytoreduktion, der ligesom tilfældet er ved ovariecancer, bør være makroskopisk radikal [60, 61]. Hvis makroradikal operation ikke er muligt, skal man overveje et kirurgisk indgreb af palliativ karakter ved f.eks. kraftige blødninger.

Evidens	
Retrospektive studier har vist en overlevelsesgevinst ved optimal cytoreduktion	IV
Rekommandation	
Makroskopisk radikal kirurgi tilstræbes ved stadium III og IV endometriecancer	C

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri. 4. revision af guideline – april 2019

Behandling af kvinder under 45 år med endometriecancer / atypisk hyperplasi

Forekomst:

Endometriecancer og atypisk hyperplasi af endometriet er sjælden hos kvinder under 45 år. I 2013 forekom fire tilfælde hos kvinder < 35 år, syv hos kvinder mellem 35-40 år og fem hos kvinder mellem 40- 45 år ud af 814 tilfælde i alt. Der var ingen tilfælde blandt kvinder < 30 år. I løbet af 2004-2013 har det årlige gennemsnit været 16 patienter per år for kvinder <45 år og 6 for kvinder < 40 år [62]. Hertil kommer et ukendt antal tilfælde af atypisk hyperplasi. En del af disse patienter vil ikke have fertilitetsønske og kan derfor behandles efter almindelige kirurgiske retningslinjer. For enkelte, især de yngste, vil imidlertid ønsket om bevaret fertilitet være så stort, at patienterne accepterer en risiko for progression og spredning af canceren for at opnå mulighed for en graviditet og fødsel.

Konservativ behandling:

Konservativ behandling af stadium I endometrioid adenokarcinomer grad 1 og 2 med efterfølgende konception og fødsel er beskrevet i litteraturen hovedsagelig i form af casestudier og enkelte små serier [63-66]. Der er i den tilgængelige litteratur brugt mange forskellige doser og typer af gestagen med varierende resultater til behandling af kvinder med både endometriecancer og fertilitetsønske [67, 68]. Resektion af tumor hysteroskopisk efterfulgt af gestagenbehandling er ligeledes beskrevet [69].

I de nyligt publicerede ESMO-ESGO-ESTRO guidelines [14-16] anbefaler gruppen behandling med Medroxy-Progesteron-Acetat (MPA) 400-600 mg per dag eller Megestrolacetat 160-320 mg per dag men anfører, at også behandling med levonorgestrel IUD (Mirena) med eller uden GnRH analoger kan overvejes. Responsrater ved konservativ behandling angives til ca. 75 % og recidiv risikoen andrager 30-40 %, hvorfor hysterektomi anbefales efter endt reproduktion [14].

Risiko for samtidig ovariecancer:

Patienter under 45 år udgør en særlig gruppe af kvinder med endometriecancer, idet op til 25-30 % har samtidig ovariecancer [70, 71]. Af samme grund bør konservativ behandling af endometriecancer ikke institueres uden forudgående laparoskopisk vurdering [72].

Opfølgning:

Pga. større risiko for recidiv ved konservativ behandling sammenlignet med standard hysterektomi og BSO, frembyder også opfølgningen af disse patienter særlige udfordringer, ligesom forsinkelse af kirurgisk behandling kan resultere i behov for adjuverende onkologisk behandling, som ellers ikke ville have været nødvendig. Endelig er det af største vigtighed ikke at glemme muligheden for, at også mere maligne typer af endometriecancer kan findes hos unge, selvom disse er hyppigst hos ældre [73].

Information:

Fertilitetsbevarende behandling af endometriecancer bør således kun tilbydes unge med graviditetsønske efter nøje information om de dermed forbundne risici for progression og øget morbiditet og mortalitet.

Operation af kvinder uden fertilitetsønske – spørgsmålet om ovarierne:

Også yngre patienter uden graviditetsønske frembyder en særlig problemstilling, idet fordele og ulemper ved bilateral ooforektomi ikke er tilstrækkelig belyste. Således finder man i et arbejde fra 2007 en co-existerende ovariel malignitetsrate på 0,97 % (2 ud af 206 patienter) ved makroskopisk normale ovarier og ingen spredning i øvrigt – og ingen malignitet i ovarierne hos kvinder under 45 år. Man foreslår på den

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri. 4. revision af guideline – april 2019

baggrund muligheden for, at disse unge kvinder med stadium I endometrioid adenokarcinomer kan hysterektomeres med bevarelse af makroskopisk normale ovarier [74]. I et studie af 3269 kvinder med endometriecancer diagnosticeret mellem 1988 og 2004, hvoraf 402 havde bevaret ovarierne, fandtes ikke forringet overlevelse ved bevarede normale ovarier. Fordelingen var dog skæv, idet især yngre kvinder i de tidligste stadier havde beholdt deres ovarier [75]. På trods af disse meget positive resultater bør beslutning om ovariebevarende kirurgi dog tages med varsomhed, da andre studier har vist, at risikoen for synkron ovariecancer er større hos unge patienter – angivet til ca. 5 % men i visse studier helt op imod 30 % [76]. Formålet med at bevare normale ovarier hos unge med tidlige stadier af højt differentierede cancere er, at skåne unge kvinder for den med tidlig ooforektomi forbundne øgede risiko for hjerte-kar sygdom og osteoporose. Beslutningen tages i samråd med kvinden efter individuel vurdering bl.a. baseret på hendes personlige risikoprofil samt grundig information om fordele og risici. Hvis ovarierne fjernes hos unge kvinder med endometriecancer, bør man overveje efterfølgende hormonsubstitution – se afsnittet om hormonbehandling efter operation.

Visitation af unge kvinder med endometriecancer:

Behandling af endometriecancer hos unge kvinder frembyder således en særlig problemstilling, som ikke findes hos den store gruppe af postmenopausale kvinder med endometriecancer. Rådgivning af disse kvinder vedrørende fordele og risici ved konservativ behandling – både i form af uterusbevarende behandling og bevarelse af normale ovarier, samt evt. hormonsubstitution bør foregå på ekspertniveau for at give kvinderne den bedst mulige forudsætning for at tage stilling til den risiko, de evt. ønsker at løbe. Der er ikke konsensus om hverken dosis eller type af gestagenbehandling i litteraturen, ej heller om omfanget af operation af unge kvinder med endometriecancer. Opfølgning af disse kvinder både før, under og efter evt. graviditet frembyder særlige problemer, idet der ikke findes et godkendt opfølgningsprogram, ligesom fordele og ulemper ved de forskellige undersøgelsesmuligheder (endometriesug, hysteroskopi, ultralyd evt. med 3D, MR, CT og PET-CT) ikke er undersøgt tilstrækkeligt – og slet ikke i denne aldersgruppe [77].

Kvinder under 45 år med endometriecancer udgør mindre end 20 cases pr. år, som ovenfor beskrevet, og frembyder særlige problemer både i relation til rådgivning, behandling og opfølgning. For kvinder, der behandles med fertilitetsbevarende kirurgi, bør behandlingen centraliseres til ét behandlingssted i Danmark med henblik på at sikre:

- Ensartet rådgivning, behandling og opfølgning på ekspertniveau
- Mulighed for forskning
- Rådgivning vedrørende konservativ behandling
- For kvinder, der hysterektomeres med bevarelse af ovarier, kan behandlingen foregå på alle centre, men ved tvivlsspørgsmål er der mulighed for henvisning til Rigshospitalet.

Dette er i overensstemmelse med de nyligt publicerede ESMO-ESGO-ESTRO guidelines[14-16], som anbefaler henvisning til specialistcenter, abrasio med eller uden hysteroskopi, vurdering ved ekspert patolog og med MR scanning samt grundig information om risiko, og at dette ikke er standardbehandling for endometriecancer[14].

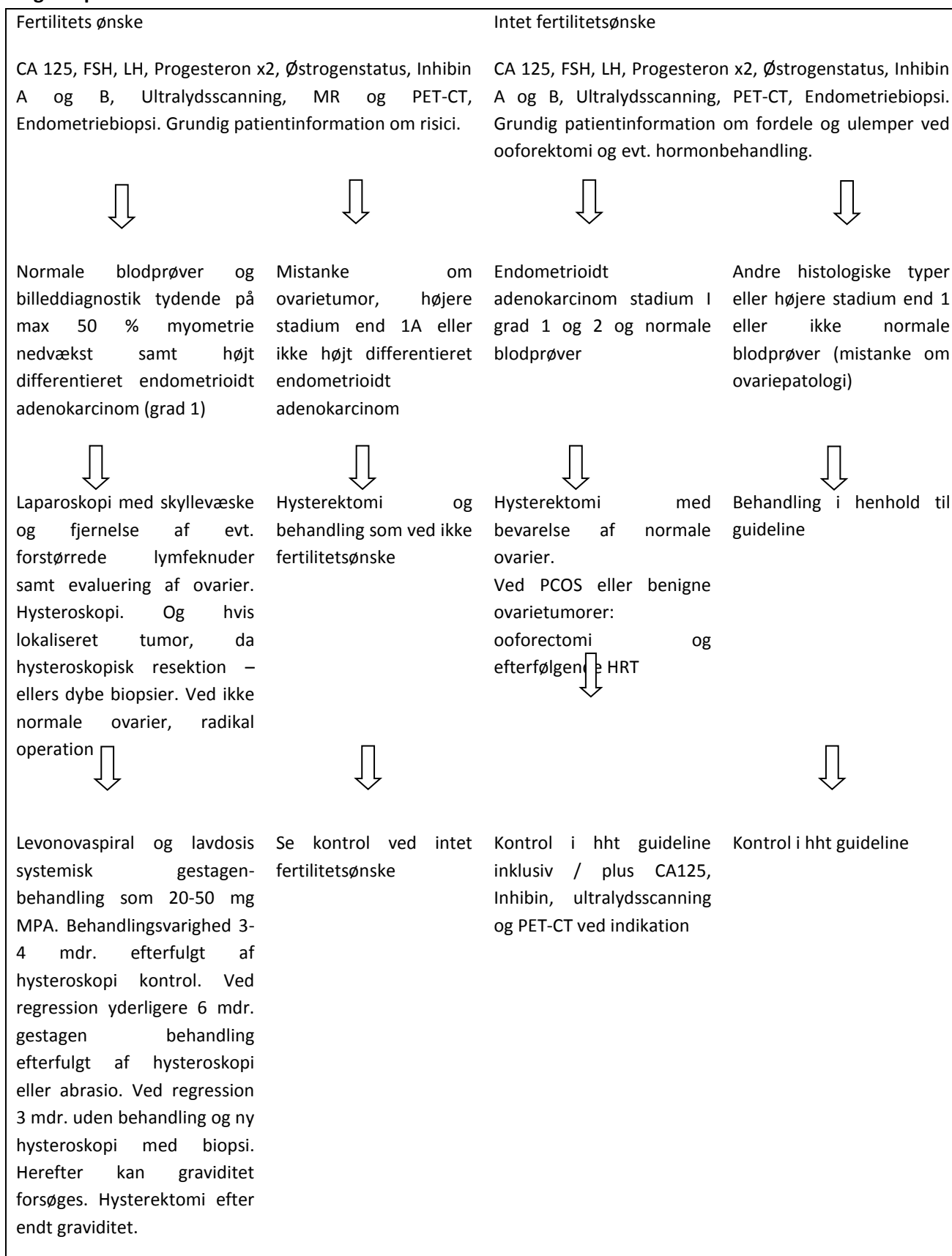
Ligesom endometriecanceren er atypisk hyperplasi (men ikke hyperplasi uden atypi) også sjælden hos unge. Atypisk hyperplasi indebærer en ikke ringe risiko på over 50 % for samtidig endometriecancer og

**Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.
4. revision af guideline – april 2019**

behandles derfor på samme måde som endometriecancer. Hos præmenopausale kvinder er risikoen for, at en atypisk hyperplasi diagnose dækker over en reel endometriecancer, mindre, men fortsat omkring en ud af tre. Af denne grund bør også tilfælde af atypisk hyperplasi hos kvinder under 45 år behandles centralt [78].

**Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.
4. revision af guideline – april 2019**

Rigshospitalets Flowchart for Endometriecancer hos kvinder under 45 år



Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.

4. revision af guideline – april 2019

Referencer

1. Chu CS, Randall TC, Bandera CA, Rubin SC. Vaginal cuff recurrence of endometrial cancer treated by laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *Gynecologic oncology*. 2003;88(1):62-5.
2. Querleu D, Occelli B, Leblanc E, Narducci F. Three cases of vaginal cuff recurrence of endometrial cancer after laparoscopic assisted vaginal hysterectomy. *Gynecologic oncology*. 2003;90(2):495-6; author reply 6-7.
3. Sonoda Y, Zerbe M, Smith A, Lin O, Barakat RR, Hoskins WJ. High incidence of positive peritoneal cytology in low-risk endometrial cancer treated by laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Gynecologic oncology*. 2001;80(3):378-82.
4. Vergote I, De Smet I, Amant F. Incidence of positive peritoneal cytology in low-risk endometrial cancer treated by laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Gynecologic oncology*. 2002;84(3):537-8.
5. Ramirez PT, Frumovitz M, Wolf JK, Levenback C. Laparoscopic port-site metastases in patients with gynecological malignancies. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2004;14(6):1070-7.
6. Muntz HG, Goff BA, Madsen BL, Yon JL. Port-site recurrence after laparoscopic surgery for endometrial carcinoma. *Obstetrics and gynecology*. 1999;93(5 Pt 2):807-9.
7. Wang PH, Yen MS, Yuan CC, Chao KC, Ng HT, Lee WL, et al. Port site metastasis after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for endometrial cancer: possible mechanisms and prevention. *Gynecologic oncology*. 1997;66(1):151-5.
8. Zayyan KS, Kazmi NT. Port site metastasis after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for endometrial cancer: possible mechanisms and prevention. *Gynecologic oncology*. 1998;70(1):154-5.
9. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(7):695-700.
10. Zullo F, Falbo A, Palomba S. Safety of laparoscopy vs laparotomy in the surgical staging of endometrial cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;207(2):94-100.
11. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(32):5331-6.
12. Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, Spirtos NM, Rotmensch J, Cella D. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(32):5337-42.
13. Carter J, Huang H, Chase DM, Walker JL, Cella D, Wenzel L. Sexual function of patients with endometrial cancer enrolled in the Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2012;22(9):1624-33.
14. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(1):16-41.
15. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2016;26(1):2-30.

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.

4. revision af guideline – april 2019

16. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol.* 2015;117(3):559-81.
17. Takano M, Ochi H, Takei Y, Miyamoto M, Hasumi Y, Kaneta Y, et al. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? *Br J Cancer.* 2013;109(7):1760-5.
18. Watanabe Y, Satou T, Nakai H, Etoh T, Dote K, Fujinami N, et al. Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. *Obstetrics and gynecology.* 2010;116(5):1027-34.
19. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet (London, England).* 2009;373(9658):125-36.
20. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute.* 2008;100(23):1707-16.
21. Kim HS, Suh DH, Kim MK, Chung HH, Park NH, Song YS. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42(5):405-12.
22. Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, Secord AA, Calingaert B, Berchuck A, et al. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecologic oncology.* 2006;102(1):92-7.
23. Abu-Rustum NR, Iasonos A, Zhou Q, Oke E, Soslow RA, Alektiar KM, et al. Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma? *American journal of obstetrics and gynecology.* 2008;198(4):457.e1-5; discussion .e5-6.
24. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer.* 2006;107(8):1823-30.
25. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2005;23(16):3668-75.
26. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F, 3rd, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecologic oncology.* 1995;56(1):29-33.
27. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2009;105(2):103-4.
28. Trimble EL, Kosary C, Park RC. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecologic oncology.* 1998;71(3):340-3.
29. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Podratz KC. Routes of lymphatic spread: a study of 112 consecutive patients with endometrial cancer. *Gynecologic oncology.* 2001;81(1):100-4.
30. Smith DC, Macdonald OK, Lee CM, Gaffney DK. Survival impact of lymph node dissection in endometrial adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2008;18(2):255-61.
31. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 1987;60(8 Suppl):2035-41.
32. Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, Levine DA, Sonoda Y, Alektiar K, et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2008;18(2):269-73.

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.

4. revision af guideline – april 2019

33. Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, Clark RM, Goodman A, Growdon WB, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis. *Gynecologic oncology*. 2014;133(2):216-20.
34. Mariani A, Webb MJ, Galli L, Podratz KC. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2000;76(3):348-56.
35. Yenen MC, Dilek S, Dede M, Goktolga U, Deveci MS, Aydogu T. Pelvic-paraaortic lymphadenectomy in clinical Stage I endometrial adenocarcinoma: a multicenter study. *European journal of gynaecological oncology*. 2003;24(3-4):327-9.
36. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecologic oncology*. 2008;109(1):11-8.
37. Achouri A, Huchon C, Bats AS, Bensaid C, Nos C, Lecuru F. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(1):81-6.
38. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecologic oncology*. 2006;103(2):714-8.
39. Biglia N, Librino A, Ottino MC, Panuccio E, Daniele A, Chahin A. Lower limb lymphedema and neurological complications after lymphadenectomy for gynecological cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2015;25(3):521-5.
40. May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):Cd007585.
41. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:Cd007585.
42. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9721):1165-72.
43. Kumar S, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Keeney GL, et al. Risk factors that mitigate the role of paraaortic lymphadenectomy in uterine endometrioid cancer. *Gynecologic oncology*. 2013;130(3):441-5.
44. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2014;132(1):38-43.
45. 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.
46. Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim MC, Seo SS, Park SY. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecologic oncology*. 2011;123(3):522-7.
47. Sadeghi R, Gholami H, Zakavi SR, Kakhki VR, Tabasi KT, Horenblas S. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for inguinal lymph node staging of penile squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis of the literature. *The Journal of urology*. 2012;187(1):25-31.
48. Lin H, Ding Z, Kota VG, Zhang X, Zhou J. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(28):46601-10.
49. How JA, O'Farrell P, Amajoud Z, Lau S, Salvador S, How E, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva ginecologica*. 2018;70(2):194-214.
50. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(2):288-97.
51. 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.

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.
4. revision af guideline – april 2019

52. Touhami O, Gregoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Grondin K, Plante M. The utility of sentinel lymph node mapping in the management of endometrial atypical hyperplasia. *Gynecologic oncology*. 2018;148(3):485-90.
53. Haldorsen IS, Salvesen HB. What Is the Best Preoperative Imaging for Endometrial Cancer? *Current oncology reports*. 2016;18(4):25.
54. Ducie JA, Eriksson AGZ, Ali N, McGree ME, Weaver AL, Bogani G, et al. Comparison of a sentinel lymph node mapping algorithm and comprehensive lymphadenectomy in the detection of stage IIIC endometrial carcinoma at higher risk for nodal disease. *Gynecologic oncology*. 2017;147(3):541-8.
55. Todo Y, Kato H, Okamoto K, Minobe S, Yamashiro K, Sakuragi N. Isolated tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes in stage I to II endometrial cancer. *Journal of gynecologic oncology*. 2016;27(1):e1.
56. Vandeput I, Trovik J, Vergote I, Moerman P, Leunen K, Berteloot P, et al. The role of adjuvant chemotherapy in surgical stages I-II serous and clear cell carcinomas and carcinosarcoma of the endometrium: a collaborative study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011;21(2):332-6.
57. Gokce ZK, Turan T, Karalok A, Tasci T, Ureyen I, Ozkaya E, et al. Clinical outcomes of uterine carcinosarcoma: results of 94 patients. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2015;25(2):279-87.
58. Pathiraja P, Dhar S, Haldar K. Serous endometrial intraepithelial carcinoma: a case series and literature review. *Cancer management and research*. 2013;5:117-22.
59. Hui P, Kelly M, O'Malley DM, Tavassoli F, Schwartz PE. Minimal uterine serous carcinoma: a clinicopathological study of 40 cases. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2005;18(1):75-82.
60. Holland CM. The role of radical surgery in carcinoma of the endometrium. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008;20(6):448-56.
61. Shih KK, Yun E, Gardner GJ, Barakat RR, Chi DS, Leitao MM, Jr. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2011;122(3):608-11.
62. NORDCAN projektet [updated opslag jan. 2016]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>.
63. Boing C, Kimmig R. Fertility-preserving treatment in young women with endometrial cancer. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 2006;46(1-2):25-33.
64. Farthing A. Conserving fertility in the management of gynaecological cancers. *Bjog*. 2006;113(2):129-34.
65. Niwa K, Tagami K, Lian Z, Onogi K, Mori H, Tamaya T. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *Bjog*. 2005;112(3):317-20.
66. Jobo T, Imai M, Kawaguchi M, Kenmochi M, Kuramoto H. Successful conservative treatment of endometrial carcinoma permitting subsequent pregnancy: report of two cases. *European journal of gynaecological oncology*. 2000;21(2):119-22.
67. Rackow BW, Arici A. Endometrial cancer and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006;18(3):245-52.
68. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2003;102(4):718-25.
69. Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril*. 2003;80(6):1315-24.
70. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106(4):693-9.
71. Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstetrics and gynecology*. 1995;85(4):504-8.

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.

4. revision af guideline – april 2019

72. Morice P, Fourchotte V, Sideris L, Gariel C, Duvillard P, Castaigne D. A need for laparoscopic evaluation of patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment. *Gynecologic oncology*. 2005;96(1):245-8.
73. Cohn DE, Resnick KE, Ramirez NC, Morrison CD. Advanced endometrial cancer with serous metastasis in a 17-year-old. *Gynecologic oncology*. 2006;101(2):356-9.
74. Lee TS, Jung JY, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB, et al. Feasibility of ovarian preservation in patients with early stage endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2007;104(1):52-7.
75. Wright JD, Buck AM, Shah M, Burke WM, Schiff PB, Herzog TJ. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with endometrial cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(8):1214-9.
76. Shamshirsaz AA, Withiam-Leitch M, Odunsi K, Baker T, Frederick PJ, Lele S. Young patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment: a need for vigilance for synchronous ovarian carcinomas, case report and literature review. *Gynecologic oncology*. 2007;104(3):757-60.
77. Ben-Shachar I, Vitellas KM, Cohn DE. The role of MRI in the conservative management of endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2004;93(1):233-7.
78. Antonsen SL, Ulrich L, Hogdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecologic oncology*. 2012;125(1):124-8.