



Onkologisk behandling af endometriecancer

Version 2.1

GODKENDT

Faglig godkendelse

21. september 2023 (DMCG)

Administrativ godkendelse

19. oktober 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 18. november 2024

INDEKSERING

DMCG, Cancer corporis uteri (f.eks. DMCG, kræftsygdom, delforløb, intervention)

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Adjuverende behandling – lavrisiko	3
Adjuverende behandling – mellemrisiko	3
Adjuverende behandling – mellem-højrisiko	3
Adjuverende behandling – højrisiko	3
Behandling af avanceret endometriecancer	3
Recidivbehandling	3
Behandling af primært dissemineret endometriecancer	4
2. Introduktion	6
3. Grundlag	7
Adjuverende behandling – lavrisiko	7
Adjuverende behandling – mellemrisiko	8
Adjuverende behandling – mellem-højrisiko	13
Adjuverende behandling – højrisiko	15
Behandling af avanceret endometriecancer	24
Recidivbehandling	25
Behandling af primært dissemineret endometriecancer	26
4. Referencer	29
5. Metode	33
6. Monitorering	35
7. Bilag	36
8. Om denne kliniske retningslinje.....	37

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring <i>Beskriv kort de udførte ændringer ud for det relevante afsnit, så det er tydeligt, hvilke ændringer der er foretaget og hvorfor</i>
Anbefalinger	Der er tilføjet ny behandlingsmulighed med Taxol, carboplatin og dostarlimab i 1. linje. Quick guide pkt.9. Der er tilføjet reference på data og uddybet i teksten på side 25.
Referencer	Der er tilføjet 2 referencer, så side 25-26 for information

1. Anbefalinger (Quick guide)

Adjuverende behandling – lavrisiko

1. **Patienter i denne risikogruppe skal ikke tilbydes adjuverende behandling (A)**

Adjuverende behandling – mellemrisiko

2. **Patienter i denne risikogruppe bør ikke tilbydes adjuverende behandling (A)**

Adjuverende behandling – mellem-højrisiko

3. **Patienter i denne risikogruppe bør ikke tilbydes adjuverende behandling (B)**

Adjuverende behandling – højrisiko

4. **Patienter i denne risikogruppe bør tilbydes adjuverende kemoterapi (carboplatin og paclitaxel, 6 serier) (B)**
5. **EBRT og VRT anbefales ikke som standard til denne gruppe, men kan overvejes i individuelle tilfælde, f.eks. ved ikke-frie resektionsrande (A)**

Behandling af avanceret endometriecancer

6. **Patienter med FIGO stadium III, IVA og IVB og patienter med restsygdom efter operation (alle histologiske typer) bør tilbydes postoperativ kemoterapi (carboplatin og paclitaxel, 6 serier) (B)**

Recidivbehandling

7. **Lokaliserede vaginaltopsrecidiver, hos ikke tidligere bestrålede patienter, kan strålebehandles (B)**
8. **Efter adjuverende vaginal brachyterapi kan patienter med isolerede bækkenvægsrecidiver tilbydes stråleterapi (B)**

Behandling af primært dissemineret endometriecancer

9. 1. linje behandling er kemoterapi i form af carboplatin og paclitaxel sammen med Dostarlimab*(A)
10. Dostarlimab anbefales ved MMRd, platinresistent endometriecancer (B)
11. Pembrolizumab og Lenvatinib anbefales ved MMRp endometriecancer** (B)
12. Doxorubicin eller ugentlig taxol kan overvejes som 2. linje behandling (B)
13. Endokrin behandling kan overvejes ved grad 1 og 2 EAC (B)

*Anbefales af NCCN og er godkendt i FDA, men endnu ikke EMA eller medicinrådet.

**Afvist i medicinrådet pga. prissætningen

Postoperativ behandling af endometriecancer.

ENDOMETRIECANCER			
RISIKO GRUPPER	MOLEKYLÆR STATUS UKENDT	MOLEKYLÆR STATUS KENDT	Evidens niveauer
LAV	Stadium IA endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 og negativ eller fokal LVSI	Stadium IA MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 og negativ eller fokal LVSI Stadium I-II POLEmut endometrialt adenokarcinom uden restsygdom	2b
MELLEM	Stadium IB endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 Ingen eller fokal lymfovaskulær invasion Stadium IA, grad 3 endometrioidt adenokarcinom, ingen eller fokal LVSI Stadium IA, serøs, clear celle, udifferentieret og karcinosarkom uden myometrie invasion	Stadium IB MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 og ingen eller fokal LVSI Stadium IA, MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom grad 3, ingen eller fokal LVSI Stadium IA p53abn og/eller non-endometrioid histologisk type uden myometrie invasion	2b
MELLEM-HØJ	Stadium I endometrioidt adenokarcinom med substantiel LVSI uanset grad og dybde af myometrieinvasion Stadium IB, Grad 3, endometrioidt adenokarcinom, uanset LVSI status Stadium II, endometrioidt adenokarcinom	Stadium I, MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom med substantiel LVSI uanset grad og dybde af myometrieinvasion Stadium IB MMRd/NSMP , endometrioidt adenokarcinom grad 3 uanset LVSI status Stadium II MMRd/NSMP endometrioidt	2b

		adenokarcinom	
HØJ	Stadium III + IVA radikalt opereret, endometrioidt adenokarcinom Stadium I-IVA serøs, clear celle, udifferentieret og karcinosarkom med myometrieinvasion og uden restsygdom	Stadium III + IVA MMRd/NSMP radikalt opereret, endometrioidt adenokarcinom Stage I-IVA p53abn radikal opereret endometrialt karcinom med myometrie invasion uden restsygdom Stadium I-IVA MMRd/NSMP serøs, clear celle, udifferentieret og karcinosarkom med myometrieinvasion og uden restsygdom	2b
AVANCERET/ METASTATISK	Stadium III + IVA med rest sygdom, alle histologiske typer Stadium IVB	Stadium III-IVA med restsygdom uafhængig af molekylær type Stadium IVB uafhængig af molekylær type	2b

LVS: Lymph vascular space invasion

MMRd: mismatch repair deficient(kan erstattes med MSI analyse – se patoanatomisk procedure – link)

NSMP: Non specific molecular profile

p53abn: p53 abnormal(TP53 kan anvendes – se patoanatomisk procedure – link)

Blandingstumor (multiclassifiers): POLEmut sammen med p53abn registreres som POLE muteret.

MMRd sammen med p53 registreres som MMRd

2. Introduktion

Den primære behandling af endometriecancer er kirurgisk, hvor målet er makroskopisk radikal operation og korrekt stadietinddeling. Efter operation er der, hos nogle patienter, indikation for adjuverende kemoterapi. Udvælgelsen af patienter til adjuverende behandling foregår på baggrund af histopatologiske faktorer og molekyllær klassifikation. I de nyeste europæiske guidelines er risikostratificeringen opdateret, hvilket betyder at flere patienter placeres i lavere risikogruppe end tidligere. I den europæiske samt i denne nyeste version af den danske guideline er molekyllær klassifikation tilføjet som en risikostratificeringsfaktor, for bedre at kunne udvælge de patienter, som på grund af dårlig prognose har brug for adjuverende behandling.

Den del af den nye risikostratificering som er med ukendt molekyllær status er retrospektivt valideret i et dansk studie (1). Her fandt man, at 44,5% af patienterne fra højrisikogruppen kunne flyttes til mellem-høj eller mellemrisiko gruppen og dermed undgå adjuverende kemoterapi. Højrisiko patienter, efter den nye klassifikation, har lavere sygdomsspecifik overlevelse og højere recidivrisiko end de havde efter den tidligere klassifikation (ESMO-ESTRO-ESGO 2016 guideline-udgaven). Med den aktuelle risikostratificering identificeres højrisikopatienter mere præcist. Den molekyllære klassifikation er endnu ikke valideret i et prospektivt studie (2b).

De studier, der danner grundlag for denne vejledning er udført på baggrund af den tidligere klassifikation fra 2016 guidelinjen. I studierne er der overlap mellem risikogrupperne. Der vil stadig være overlap med den aktuelle risikostratificering og det er dermed ikke muligt direkte at overføre data fra disse studier til denne. Vi kan stadig bruge resultaterne, da patientgrupperne har været en del af studierne.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Nydiagnosticerede patienter med endometriecancer. Den molekyllære profilering kan foretages på endometriepróven eller på operationspræparatet.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Adjuverende behandling – lavrisiko

1. Patienter i denne risikogruppe skal ikke tilbydes adjuverende behandling (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Lavrisiko endometrie-cancer

Svarer til 'Low-risk endometrial cancer' i de europæiske retningslinjer (2).

RISIKO GRUPPER	MOLEKYLÆR STATUS UKENDT	MOLEKYLÆR STATUS KENDT	Evidens niveauer
LAV	Stadium IA endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 og negativ eller fokal LVSI	Stadium IA MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 og negativ eller fokal LVSI Stadium I-II POLEmut endometrialt karcinom uden restsygdom	2b

Overlevelsen i denne undergruppe er høj. Der er aldrig vist nogen værdi af postoperativ behandling for disse patienter. I en samlet retrospektiv analyse af PORTEC-kohorter fra PORTEC 1 og 2 har man bekræftet, den prognostiske værdi af den molekylære klassifikation. Der blev udført immunohistokemiske analyser på væv fra 809 kvinder tidligere inkluderet i de 2 studier. POLEmutation blev fundet hos 6% og ingen af disse kvinder havde lokal eller fjernrecidiv. En undersøgelse på danske høj-risiko patienter viste at ingen patienter med POLE mutation oplevede tilbagefald indenfor de første 5 år (3). Med baggrund i denne opgørelse kan man i tilfælde med POLEmut endometrioidt karcinom og stadium I-II sygdom undlade adjuverende behandling (4).

En undergruppe med POLEmutation er også p53abn. Hos disse patienter vægtes POLEmutationen, og adjuverende behandling kan undlades (5).

Evidens	
Ingen værdi af postoperativ behandling	2b

MOLEKYLÆR STATUS UKENDT	MOLEKYLÆR STATUS KENDT	Rekommandationer	Evidens niveauer
Stadium IA endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 og negativ eller fokal LVSI	Stadium IA MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 og negativ eller fokal LVSI Stadium I-II POLEmut endometrialt karcinom uden restsygdom	<i>Gælder for hele gruppen:</i> Ingen behandling	2b

Adjuverende behandling – mellemrisiko

2. Patienter i denne risikogruppe bør ikke tilbydes adjuverende behandling (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Mellemrisiko endometrie cancer

Svarer til 'Intermediate-risk endometrial cancer' i de europæiske retningslinjer.

RISIKO GRUPPER	MOLEKYLÆR STATUS UKENDT	MOLEKYLÆR STATUS KENDT	Evidens niveauer
MELLEM	Stadium IB endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 Ingen eller fokal lymfovaskulær invasion Stadium IA, grad 3 endometrioidt adenokarcinom, ingen eller fokal LVSI Stadium IA, serøs, clear celle, udifferentieret og karcinosarkom uden myometrie invasion	Stadium IB MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 og ingen eller fokal LVSI Stadium IA, MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom grad 3, ingen eller fokal LVSI Stadium IA p53abn og/eller non-endometrioid histologisk type uden myometrie invasion	2b

Denne gruppe af patienter har især risiko for lokoregionale recidiver. Mange studier har fokuseret på, om postoperativ bestråling kunne forbedre overlevelsen, så vel som recidivforekomsten. Her resumeres fire randomiserede fase III undersøgelser og en metaanalyse, som belyser dette.

Værdien af postoperativ Eksternal Beam RadioTherapy (ERBT)

Oslo studiet (6)

540 opererede (ingen lymfeknuderesektion) patienter med stadium I fik vaginal brachyterapi. Efterfølgende blev de randomiseret til +/- EBRT. Der var ingen overlevelsesgevinst hos de patienter, som fik EBRT. 5-års overlevelsen var 91 % vs. 89 %. Ved tillæg af EBRT påvistes en signifikant nedsættelse af pelvin recidiv frekvens fra 6,9 % til 1,9 % ($p < 0,01$). En langtidsopfølgning (7) viste, at de kvinder, som var < 60 år på diagnosetidspunktet, havde en dårligere overlevelse ved tillæg af EBRT. Denne gruppe havde dobbelt så stor risiko for sekundær cancer i det pelvine område. Derudover havde de en overdødelighed af andre ikke-maligne sygdomme.

PORTEC-1 studiet (8)

715 patienter med stadium I og intermediære risikofaktorer (grad 1 og $> 50\%$ myometrieinvasion, grad 2 uanset myometrieinvasion eller grad 3 og $< 50\%$ myometrieinvasion), blev opereret (ingen lymfeknuderesektion) og efterfølgende randomiseret til +/- EBRT. Vaginal brachyterapi var tilladt. Resultaterne viste ingen overlevelsesgevinst for patienter, der fik EBRT. 5-års overlevelsen var 81 % hhv. 85 % ($p = 0,31$). Der var signifikant nedsættelse af den pelvine recidivfrekvens fra 14 % til 4 % ($p < 0,001$). Som gruppen bag OLSO studiet har PORTEC gruppen også opgjort resultaterne af en langtidsopfølgning af patienterne (9). De inkluderede patienter fra både PORTEC 1 og PORTEC-2 samt patienter fra et studie om præ-operativ bestråling af rektumcancer. Deres resultater viste ikke en øget risiko for udvikling af sekundær cancer efter stråleterapi. Deres follow up var kortere end for patienterne i Oslostudiet.

GOG-99 studiet (10)

90 patienter med kirurgisk stadium I og II blev opereret (med lymfeknuderesektion) og herefter randomiseret til +/- EBRT. Vaginal brachyterapi var tilladt. Resultaterne viste ingen overlevelsesgevinst for patienter, der fik EBRT. 3-års overlevelsen var hhv. 96 % og 89 % ($p = 0,09$). EBRT gav signifikant nedsættelse af den pelvine recidivfrekvens fra 8,5 % til 1,6 % ($p < 0,001$).

ASTEAC studiet (11)

905 patienter med stadium I og II blev opereret (+/- lymfeknuderesektion) og herefter randomiseret til +/- EBRT. Vaginal brachyterapi var tilladt, og halvdelen af patienterne i begge arme fik dette. Resultaterne viste ingen overlevelsesgevinst for patienter, der fik EBRT. 5-års overlevelsen var 84 % i begge arme ($p = 0,98$). For patienter, der fik EBRT, var der signifikant nedsat frekvens af vaginaltop- og pelvine recidiver fra 7 % til 4 % ($p < 0,038$).

Meta-Analyse (12)

Cochraneinstituttet (2019) foretog en metaanalyse af flere randomiserede studier, som bekræftede, at EBRT var uden effekt på overlevelsen, men den nedsatte signifikant risikoen for lokalt og regionalt recidiv. Se figurer fra artiklen nedenfor.

Overall survival for patienter stadium I EC +/- EBRT

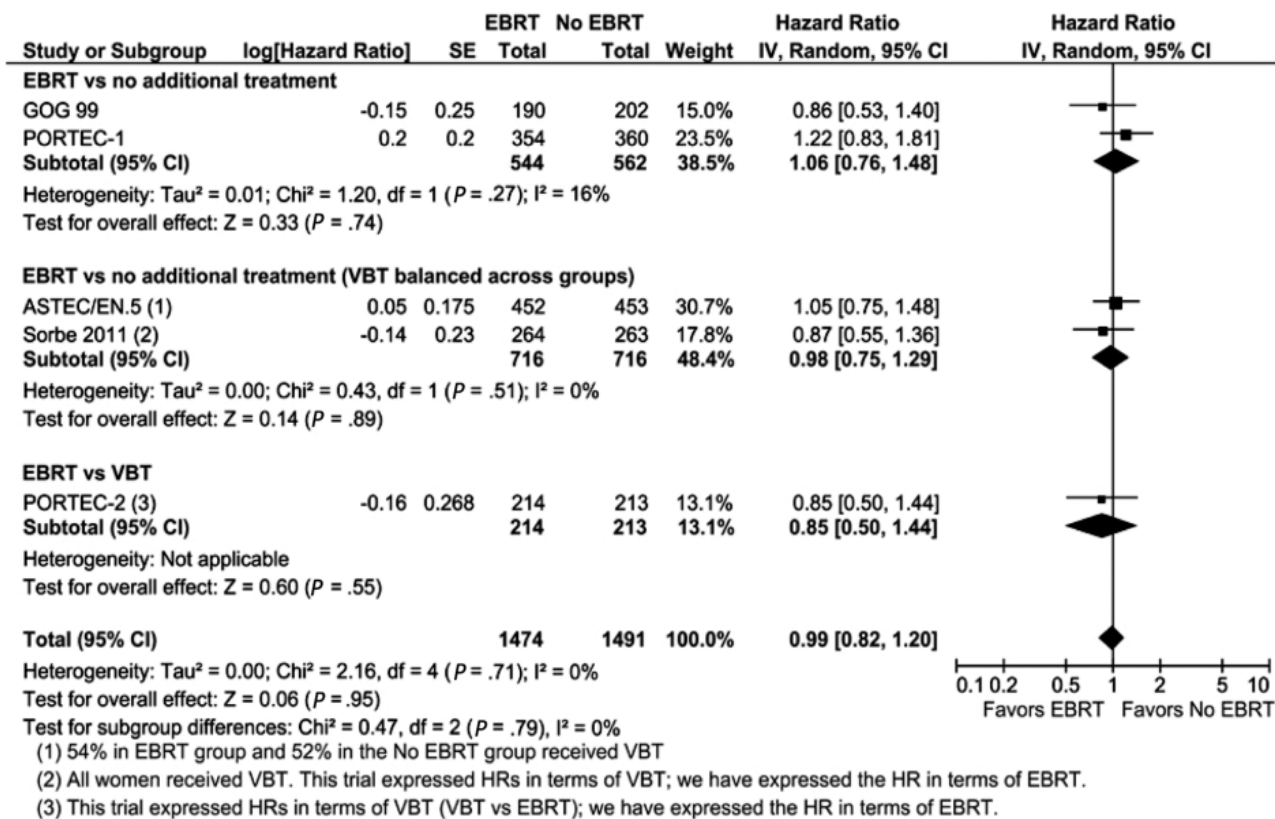


Figure 2. Forest plot of hazard ratios (HRs) comparing overall survival (OS) for stage I endometrial carcinoma patients who received external beam radiotherapy (EBRT) treatment vs those who received no EBRT treatment. HRs for each trial are represented by the **squares**, the size of the square represents the weight of the trial in the meta-analysis, and the **horizontal line** crossing the square represents the 95% confidence interval (CI). The **diamonds** represent the estimated overall effect based on the meta-analysis random effect of all trials. Inverse variance (IV) and random effects methods were used to calculate HRs, 95% CIs, P values, and the test for overall effect; these calculations were two-sided. The χ^2 test was used to calculate heterogeneity. Random = random effects method; SE = standard error; VBT = vaginal brachytherapy.

HR for lokalrecidiv for patienter med stadium I +/- EBRT

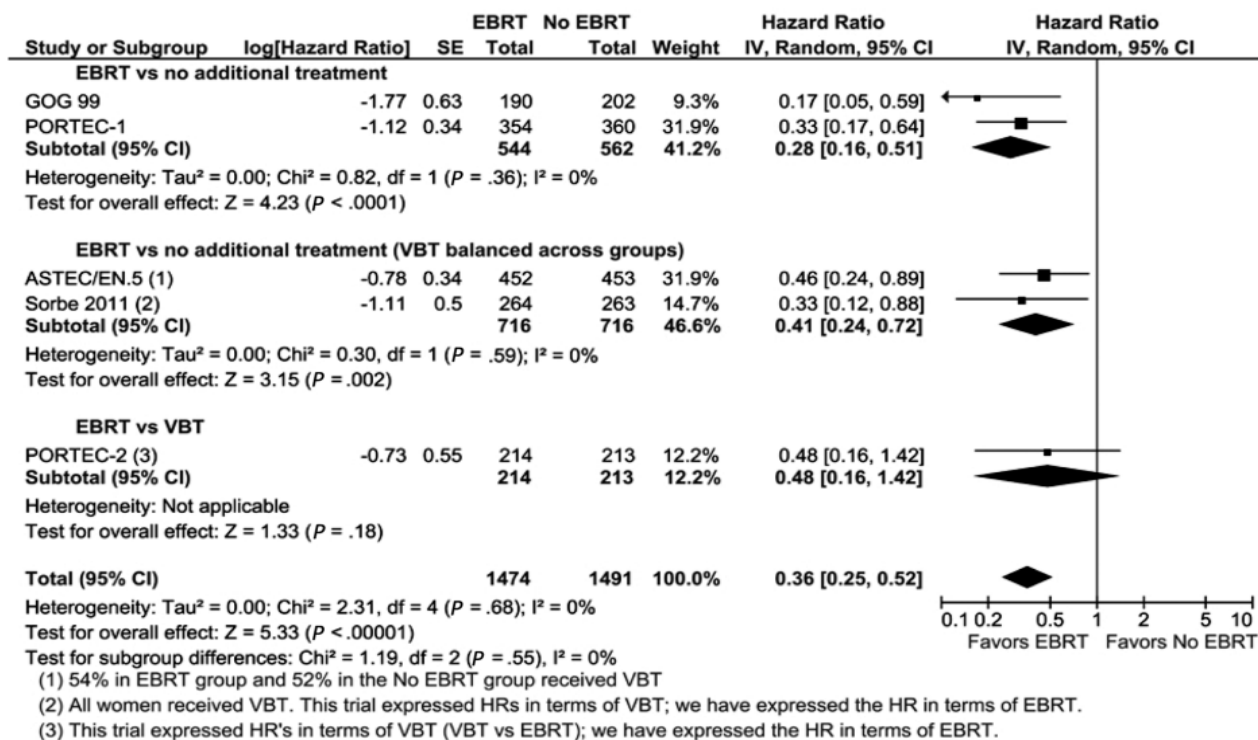


Figure 3. Forest plot of hazard ratios (HRs) comparing the locoregional recurrence for stage I endometrial carcinoma patients who received external beam radiotherapy (EBRT) treatment vs those who received no EBRT treatment. HRs for each trial are represented by the squares, the size of the square represents the weight of the trial in the meta-analysis, and the horizontal line crossing the square represents the 95% confidence interval (CI). The diamonds represent the estimated overall effect based on the meta-analysis random effect of all trials. Inverse variance (IV) and random effects methods were used to calculate HRs, 95% CIs, P values, and the test for overall effect; these calculations were two-sided. The χ^2 test and the F statistic were used to calculate heterogeneity. Random = random effects method; SE = standard error; VBT = vaginal brachytherapy.

Ved tillæg af ERBT var der øget toksicitet. I to studier rapporteredes akut grad 3-4 toksicitet (n=1328): HR=4,68 (CI=1,35-16,16). I 6 studier rapporteredes sen-bivirkninger grad 3-4 (n=3501): HR=2,58 (CI=1,61-4,11). Endvidere sås forringelse af livskvaliteten ved tillæg af EBRT.

Værdien af postoperativ Vaginal BrachyTerapi (VBT)

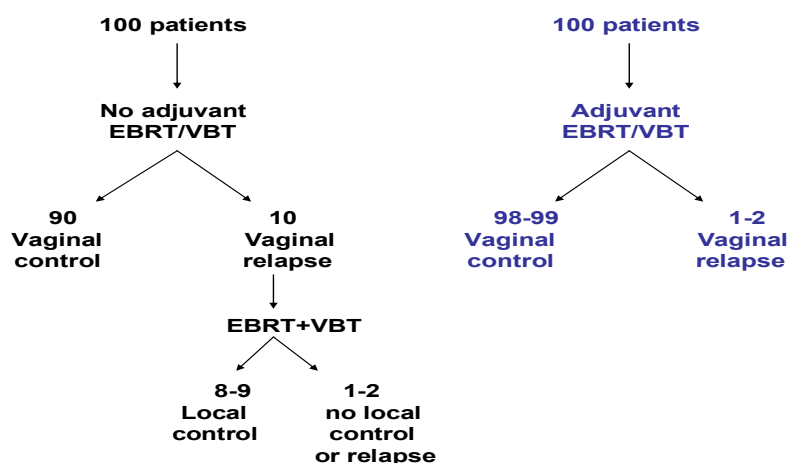
PORTEC-2 (13)

427 patienter med stadium I og II blev randomiseret til EBRT eller VBT efter operation. Nout et al. konkluderede, at VBT var lige så effektivt som EBRT til at nedsætte risikoen for vaginalt recidiv og VBT gav samtidigt færre behandlingskomplikationer og bedre livskvalitet.

Andre studier har vist, at VBT reducerer livskvaliteten sammenlignet med ingen behandling [6, 8]. I de fire resumerede fase III studier om EBRT sås risikoen for vaginalt recidiv at falde fra omkring 10 % til 2 %, uden overlevelsesegevinst. På baggrund af PORTEC -2 konkluderes, at det samme er gældende for VBT. Et randomiseret studie for patienter i lav- og mellem-risikogruppen (PORTEC 4) om værdien af VBT over for ingen behandling pågår.

Konklusion og anbefalinger

Ingen af de større fase III studier, som var designet til at påvise overlevelsesgevinst (superiority study) med tillæg af postoperativ EBRT vs. ingen efterbehandling, kunne vise denne gevinst. Den påviste signifikante forbedrede lokalkontrol efter EBRT og VBT influerede ikke på overlevelsen, fordi en betydelig del af patienterne med lokalt recidiv blev helbredt af salvage strålebehandling mod recidivet. Nedenfor er skitseret et eksempel på behandlingsresultat ved de to strategier. Man kan opnå lokalkontrol ved at behandle lokalrecidiver, når de opstår. Man vil i så fald spare 90 % af patienterne for unødvendig strålebehandling og de medfølgende bivirkninger.



Evidens, Mellemlrisiko endometriecancer	
Postoperativ EBRT bedrer ikke overlevelsen	1a
EBRT er signifikant mere toksisk end ingen postoperativ behandling (både akutte samt sene bivirkninger)	1a
EBRT forbedrer lokal tumor kontrol signifikant	1a
VBT er lige så effektivt som EBRT til at minimere risikoen for vaginalt recidiv, med færre behandlingskomplikationer og bedre livskvalitet, sammenlignet med EBRT	1b

MOLEKYLÆR STATUS UKENDT	MOLEKYLÆR STATUS KENDT	Rekommandationer	Evidens niveauer
Stadium IB endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 Ingen eller fokal lymfovaskulær invasion	Stadium IB MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 og ingen eller fokal LVSI	<i>Gælder for hele gruppen:</i> Ingen behandling	2b
Stadium IA, grad 3 endometrioidt adenokarcinom, ingen eller fokal LVSI	Stadium IA, MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom grad 3, ingen eller fokal LVSI	EBRT og VBT anbefales ikke	
Stadium IA, serøs, clear celle, udifferentieret og karcinosarkom uden myometrie invasion	Stadium IA p53abn og/eller non-endometrioid histologisk type uden myometrie invasion		

Adjuverende behandling – mellem-højrisiko

3. Patienter i denne risikogruppe bør ikke tilbydes adjuverende behandling (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Mellem-højrisiko endometrie-cancer

Svarer til 'High-intermediate-risk endometrial cancer' i de europæiske retningslinjer.

RISIKO GRUPPER	MOLEKYLÆR STATUS UKENDT	MOLEKYLÆR STATUS KENDT	Evidens niveauer
MELLEM-HØJ	Stadium I endometrioidt adenokarcinom med substantiel LVSI uanset grad og dybde af myometrieinvasion Stadium IB, Grad 3, endometrioidt adenokarcinom, uanset LVSI status Stadium II, endometrioidt adenokarcinom	Stadium I, MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom med substantiel LVSI uanset grad og dybde af myometrieinvasion Stadium IB MMRd/NSMP , endometrioidt adenokarcinom grad 3 uanset LVSI status Stadium II MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom	2b

Denne risikogruppe omfatter patienter med risiko for recidiv. I en dansk opgørelse, af mellem-høj risiko "molekylær status ukendt" finder man at 22,6 % får recidiv, 16,1 % lokalt recidiv og 15,1 % ikke lokal recidiv.

Værdien af postoperativ Eksternal Beam RadioTherapi (ERBT): Se afsnittet ovenfor da, studierne der er gennemgået der også inkluderede patienterne i denne risikogruppe. Der er evidens for at ERBT reducerer

lokale recidiver, men ingen effekt på overlevelsen. Der findes ingen randomiserede studier om effekten af postoperativ EBRT, der kun omfatter denne risikogruppe.

Værdien af postoperativ Vaginal BrachyTerapi (VBT):

Se afsnittet ovenfor, da studierne inkluderede denne risikogrupperes patienter. Der er evidens for reduktion af lokale recidiver, men ingen effekt på overlevelsen. Der findes ingen randomiserede studier om effekten af postoperativ VBT, der kun omfatter denne risikogruppe.

Værdien af postoperativ kemoterapi

Der findes ingen randomiserede studier om effekten af postoperativ kemoterapi, der kun omfatter denne risikogruppe. I GOG-249 studiet var ca. halvdelen af de inkluderede patienter i denne risikogruppe. Studiet gennemgås i afsnittet om højrisiko endometriecancer.

Der afventes stadig resultater fra et studie hvor man undersøger (14) værdien af postoperativ kemoterapi, (ENGOT-EN2).

Værdi og evidens af postoperativ strålebehandling er ikke forskellig fra mellemrisiko endometriecancer. Derfor anbefaler endometriegruppen IKKE adjuverende behandling til patienter i mellem-høj risiko.

Evidens Mellem-højrisiko endometriecancer Der findes ikke prospektive selvstændige studier på denne undergruppe af patienter, da patienterne var en del af de studier gennemgået ovenfor og dermed er evidensen den samme	
EBRT influerer ikke på overlevelsen	1a
EBRT er signifikant mere toksisk end ingen postoperativ behandling (både akutte samt sene bivirkninger)	1a
EBRT forbedrer lokal tumor kontrol signifikant	1a
VBT er lige så effektivt som EBRT til at minimere risikoen for vaginalt recidiv, med færre behandlingskomplikationer og bedre livskvalitet, sammenlignet med EBRT	1b

MOLEKYLÆR STATUS UKENDT	MOLEKYLÆR STATUS KENDT	Rekommandationer	Evidens niveauer
Stadium I endometrioidt adenokarcinom med substantiel LVSI uanset grad og dybde af myometrieinvasion Stadium IB, Grad 3, endometrioidt adenokarcinom, uanset LVSI status Stadium II, endometrioidt adenokarcinom	Stadium I, MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom med substantiel LVSI uanset grad og dybde af myometrieinvasion Stadium IB MMRd/NSMP , endometrioidt adenokarcinom grad 3 uanset LVSI status Stadium II MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom	<i>Gælder for hele gruppen:</i> Ingen behandling	2b

Adjuverende behandling – højrisiko

4. **Patienter i denne risikogruppe bør tilbydes adjuverende kemoterapi (carboplatin og paclitaxel, 6 serier) (B)**
5. **EBRT og VRT anbefales ikke som standard til denne gruppe, men kan overvejes i individuelle tilfælde, f.eks. ved ikke-frie resektionsrande (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

RISIKO GRUPPER	MOLEKYLÆR STATUS UKENDT	MOLEKYLÆR STATUS KENDT	Evidens niveauer
HØJ	Stadium III + IVA radikalt opereret, endometrioidt adenokarcinom Stadium I-IVA serøs, clear celle, udifferentieret og karcinosarkom med myometrieinvasion og uden restsygdom	Stadium III + IVA MMRd/NSMP radikalt opereret, endometrioidt adenokarcinom Stage I-IVA p53abn radikal opereret endometrialt karcinom med myometrie invasion uden restsygdom Stadium I-IVA MMRd/NSMP serøs, clear celle, udifferentieret og karcinosarkom med myometrieinvasion og uden restsygdom	2b

Disse patienter har både en øget risiko for lokoregionale recidiver og fjernmetastaser. Det er en heterogen gruppe af patienter, med meget forskellig overlevelse, se Tabel 1 i afsnittet om risikostratificering. Her ser man en samlet 5-årsoverlevelse på 54 % for alle stadier, og 70% for stadium II endometrioidt adenocarcinom. I et studie fra 2014 er 5-års overlevelsen for patienter med uterine serøse adenokarcinomer endda endnu lavere end for stadium II endometrioidt adenokarcinomer, omkring 20-25 % (15).

Der er endnu ikke designet nogle randomiserede studier baseret på den samlede patientgruppes risikoprofil.

Tidligere var postoperativ pelvin EBRT standard for store dele af denne patientgruppe frem til 2010. Behandlingen blev, og bliver, givet for at reducere lokalt recidiv. I Danmark forlod man postoperativ strålebehandling til fordel for postoperativ kemoterapi, fordi der blev vist overlevelsesgevinst hos gruppen af patienter med stadium III sygdom. I resten af verden har der, i den mellemliggende periode, været forskellige standarder. Nedenfor beskrives forskellige studier om værdien af postoperativ behandling.

Værdien af postoperativ EBRT, stadium I med højrisikofaktorer og stadium II

Se afsnittet ovenfor, studierne inkluderede nogle af patienterne i denne risikogrupper. Der er evidens for reduktion af lokalt recidiv, men ingen effekt på overlevelsen. Der findes ingen randomiserede studier om effekten af postoperativ EBRT, der kun omfatter denne risikogruppe.

Værdien af postoperativ VBT, stadium I med højrisikofaktorer og stadium II

Se afsnittet ovenfor, studierne inkluderede nogle af denne risikogrupperes patienter. Der er evidens for reduktion af lokale recidiver, men ingen effekt på overlevelsen. Der findes ingen randomiserede studier om effekten af postoperativ VBT, der kun omfatter denne risikogruppe.

Værdien af postoperativ adjuverende endokrin behandling

I en metaanalyse fandtes ingen effekt ved randomisering mellem adjuverende gestagen versus ingen efterbehandling efter primær kirurgi (16).

Værdien af postoperativ kemoterapi

Der findes ingen randomiserede studier om effekten af postoperativ kemoterapi, der kun omfatter denne risikogruppe. Nedenfor gennemgås en del af de studier, som findes.

	Patienter		Behandling		Resultat	
	Stadie	Antal	Regime	VBT	RFS	OS
GOG 122	III, IV	422	7 x AP + 1 x P vs. EBRT	Nej	(PFS i dette studie) AP bedre	AP bedre
Det italienske studie	IC gr3, II gr3, III	345	5 x CAP vs. EBRT	Nej	NS	NS
JGOG 2033	IC, II, III	385	3 x CAP vs. EBRT	Få patienter	NS	NS
GOG 249/SGO 2014	IC, IIA, eller I/II non-endometroid	601	VBT+TC x 3 vs. EBRT	Del af studiet	NS	-

RFS=Recurrence Free Survival, PFS=Progression Free Survival, OS=Overall Survival, EBRT=External Beam RadioTherapy, VBT=Vaginal BrachyTherapy, TC=Taxol, Carboplatin, P= Cisplatin, AP=Epirubicin, Cisplatin, CAP=Cyclophosphamide, Adriamycin og Cisplatin

GOG-122 studiet (17)

422 patienter med stadium III+IV patienter (<2cm tumorrest) blev postoperativt randomiseret til hel-abdominal strålebehandling (WAI) 30Gy+15Gy vs. kemoterapi med doxorubicin (x 7) og cisplatin (x 8). Flere patienter (84 %) gennemførte fuld strålebehandling end kemoterapi (63 %). Studiet viste 30 % reduktion i mortaliteten (RR 0.68, 95 % CI, 0.52 to 0.89; p=0.004) i kemoterapi-armen, svarende til estimerede 5 års overlevelser på hhv. 42 % vs. 53 %. Data for recidiver blev ikke statistisk bearbejdet i artiklen.

Det italienske studie (18)

345 patienter med stadium I+II grad 3 eller stadium III (ca. 2/3 af de inkluderede) blev randomiseret til postoperativ pelvin EBRT (45-50 Gy) vs. kemoterapi CAP x 5. Compliance var generelt over 75 %. Resultaterne viste, at behandlingerne var ligeværdige i forhold til 5-års overlevelse, hhv. 69 % og 66 % (p=0,77). Forekomsten af isolerede pelvine recidiver blev reduceret fra 11 % til 7 % i gruppen, der modtog strålebehandling. Disse resultater har været diskuteret meget i forskningskredse, da de afviger fra resultaterne i GOG-122 studiet, som viste overlevelsesgevinst ved brug af kemoterapi frem for strålebehandling. Man tillægger resultatforskellene forhold, der vedrører antal serier kemoterapi, valg af stoffer og doseringsinterval.

JGOG-2003 studiet (19)

385 patienter med stadium I-III blev randomiseret til postoperativ pelvin EBRT (40-50 Gy) vs. kemoterapi med CAP x ≥3. Compliance var generelt over 95 %. Resultaterne viste, at behandlingerne var ligeværdige i forhold til 5 års PFS hhv. 83,5 % vs. 81,8 %, og 5 års OS hhv. 85,3 % vs. 86,7 %. Det var ingen forskel i pelvine eller ekstra-pelvine recidiver i de to arme. Studiet blev kritiseret for at inkludere mange patienter med stadium I (58 %) og mange med endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 (næsten 90 %). Kemoregimet og antallet af behandlingsserier blev også debatteret.

GOG-249 studiet (20)

601 patienter med stadium I-II (med risikofaktorer) blev randomiseret til pelvin EBRT (+/- VBT) eller VBT efterfulgt af 3 serier kemoterapi med TC. Resultaterne viste, at behandlingerne var ligeværdige i forhold PFS hhv. 82 % vs. 84 %, og OS var også den samme.

Valg af kemoterapiregime

Et-, to eller tre-stof? (21-23)

Der foreligger randomiserede undersøgelser, som viser forbedret overlevelse ved to-stof kemoterapi frem for enkelt-stof. En fase II undersøgelse har vist højere responsrater samt bedre overlevelse ved tre-stof behandling, men betydende ekstra toksicitet, inkl. toksiske dødsfald i trestof armen. Derfor har yderligere forskning i trestofs kemoterapi ikke vundet indpas (24).

Cisplatin-Doxorubicin eller Carboplatin-Paclitaxel (25-27)

Der forligger adskillige fase II forsøg med carboplatin og paclitaxel, som viser responsrater og overlevelses data sammenlignelige med cisplatin-doxorubicin. Bivirkningsprofilen for carboplatin-paclitaxel er væsentligt gunstigere. Et randomiseret non-inferiority fase III studie (GOG-0209) inkluderede patienter med henblik på at undersøge, om carboplatin-paclitaxel (TC) er lige så effektivt som doxorubicin-cisplatin-paclitaxel (TAP). Interimanalysen viste, at TC ikke var ringere end TAP. TC er accepteret som standard for stadie III og IV sygdom.

Værdien af postoperativ kombineret kemo-strålebehandling

Fleere mindre fase II studier og større retrospektive opgørelser har tydet på overlevelsesgevinst af kombineret postoperativ kemo- og stråleterapi. Baggrunden skulle være, at stråleterapien sikrede lokoregional kontrol, og kemoterapien forhindrede fjernrecidiver. I tabellen nedenfor er de randomiserede studier om værdien af postoperativ strålebehandling over for kombinationsbehandling med stråle og kemoterapi.

	Patienter		Behandling		Resultat	
	Stadie	Antal	Regime	VBT	RFS	OS
Morrow GOG 34 [26]	I-III	181	EBRT vs. EBRT + A x 8	?	-	NS
Kuoppala Finnish [27]	I-III A	157	EBRT, split course vs. EBRT+CAP x 3 (double- sandwich)	?	NS	NS
NSGO 9501 [28] ILIADE III	I-III	534	EBRT vs. EBRT + CT x 4 (forskellige regimer og sekvens med variation over tid og geografi)	tilladt	69 vs. 78 mdr. HR 0.64 [0.41– 0.99]	HR 0.69 [0.46–1.03] P = 0.07
PORTEC 3 [29]	I-III	660	EBRT/chemo x 2 P + 4 x CT Vs EBRT	tilladt	75,5% vs 68,6% NS	81,8% vs 76,7% NS
GOG-258	III eller IVA eller I-II high grade serous	813	P+EBRT efterfulgt af 4x TC vs. 6x TC	-	NS	NS

	eller clearcell e					
--	-------------------------	--	--	--	--	--

RFS=Recurrence Free Survival, PFS=Progression Free Survival, OS=Overall Survival, EBRT=External Beam RadioTherapy, VBT=Vaginal BrachyTherapy, A= doxorubicin, CT=Chemotherapy AP=Epirubicin, Cisplatin, CAP=Cyclophosphamide, Epirubicin og Cisplatin, P=Cisplatin, HR=Hazard Ratio

Morrow et al.

Et ældre mindre randomiseret studie, hvor 181 patienter blev randomiseret til 8 serier doxorubicin efter operation og EBRT til 45-50Gy. Der blev hverken fundet forbedring i PFS eller OS. Forfatterne mener, at det kunne skyldes for lille antal patienter. Set med nutidens øjne, var kemoregimet heller ikke optimalt.

Kuoppola et al.

Et rent finsk studie, hvor 157 patienter uden lymfeknudemetastaser blev randomiseret til postoperativ EBRT (28+28Gy) overfor EBRT(28+28Gy) + kemoterapi, givet som sandwich. Der blev hverken fundet signifikant forbedring i PFS eller OS, men der var en tendens til forbedring i gruppen, der fik kombinationsbehandling. Set med nutidens øjne, burde man ikke have brugt "split course" strålebehandling, og 3 serier kemoterapi er i underkanten for at opnå effekt. Studiet inkluderede også for få patienter.

NSGO-EC-9501/ILIADE studierne

To selvstændige studier, som blev opgjort og publiceret sammen. Beslutningen om sammenlægningen blev foretaget, før resultaterne af ILIADE studiet var kendt. Populationen bestod af 372 patienter, stadium I – III, alle histologiske typer. Over 90 % var klassificeret som stadium I, men kun få var lymfeknude stadiet inddelt, og derfor var populationen en blanding af stadium I og stadium IIIC. Alle patienter fik postoperativ pelvin EBRT til 45Gy (compliance 92 %) og blev randomiseret til +/- adjuverende kemoterapi (forskellige regimer var tilladt, compliance 70 % til 4 serier). Vaginal brachyterapi var tilladt. Median follow-up var 4,3 år. PFS var signifikant forbedret i kemoterapi-armen (estimeret 5 års PFS 72 % vs. 79 %). Den estimerede 5-års OS gevinst var 74 % vs. 82 %, dog knapt signifikant, p=0,07. Den største svaghed ved studiet var, den insufficente stadiet inddeling (formentlig var en del af patienterne reelt stadium IIIC), som gør, at resultaterne ikke umiddelbart kan overføres på stadiet inddelte patienter. Derudover var inklusionstiden lang, og kemoterapiregimerne var heterogene. Undersøgelserne af Disease Free Survival var ikke en del af det primære studiedesign, men blev foretaget efter opgørelsen af de primære endemål.

PORTEC III

Studiet (28) fokuserede på værdien af kemoterapi som tillæg til EBRT. Kemoterapien blev givet som konkomitant under EBRT (2 x cisplatin) og adjuverende efter EBRT (4 x TC). I dette studie blev der ikke foretaget stadiet inddelingsoperationer eller systematiske lymfeknuderesektioner. 660 patienter med stadium I-III blev randomiseret til EBRT eller EBRT +CT.

5-års sygdoms-fri-overlevelse 68,6% vs 75,5%, p= 0,022. 5 års overlevelse 76,7% vs 81,8%, p=0,11.

GOG-258 (29)

813 patienter med stadium III eller IVA (< 2 cm resttumor) eller stadium I-II high grade serøs eller clearcelle AC blev randomiseret til EBRT + Cisplatin dag 1 og 29 + 4 serier kemoterapi med TC eller 6 serier TC alene.

Der var flere vaginale og lokale recidiver ved CT alene 7% vs 3% og 21% vs 10%. Der var færre tilfælde med fjernmetastaser ved CT alene 28% vs 21%.

Der var ingen forskel i recidiv-fri overlevelse eller 5 års overlevelse, sidstnævnte på hhv. 70 % og 73%

Non-endometrioide karcinomer

Der findes kun få og overvejende retrospektive studier, der alene omhandler patienter med non-endometrioide karcinomer. Flere studier har inkluderet disse patienter på lige fod med endometrioide karcinomer. Patienter, der diagnosticeres med non-endometrioide histologiske typer, klassificeres som højrisiko jf. den gennemgåede risikostatificering, baseret på ESMO-ESGO-ESTRO guideline (2). Der er ikke særlige retningslinjer for onkologiske behandlingsmodaliteter eller regimer for disse patienter, de behandles efter samme retningslinjer som andre patienter med højrisikofaktorer.

Lymfeknudestatus

Alle patienter i denne risikogruppe bør være stadiendelt på baggrund af lymfeknudestatus, evt. med SN, se det kirurgiske afsnit om dette. På grund af de komplekse forhold i udvælgelsen af patienter til postoperativ behandling, bør alle patienter vurderes på en MDT-konference, når den endelige histologiske beskrivelse foreligger.

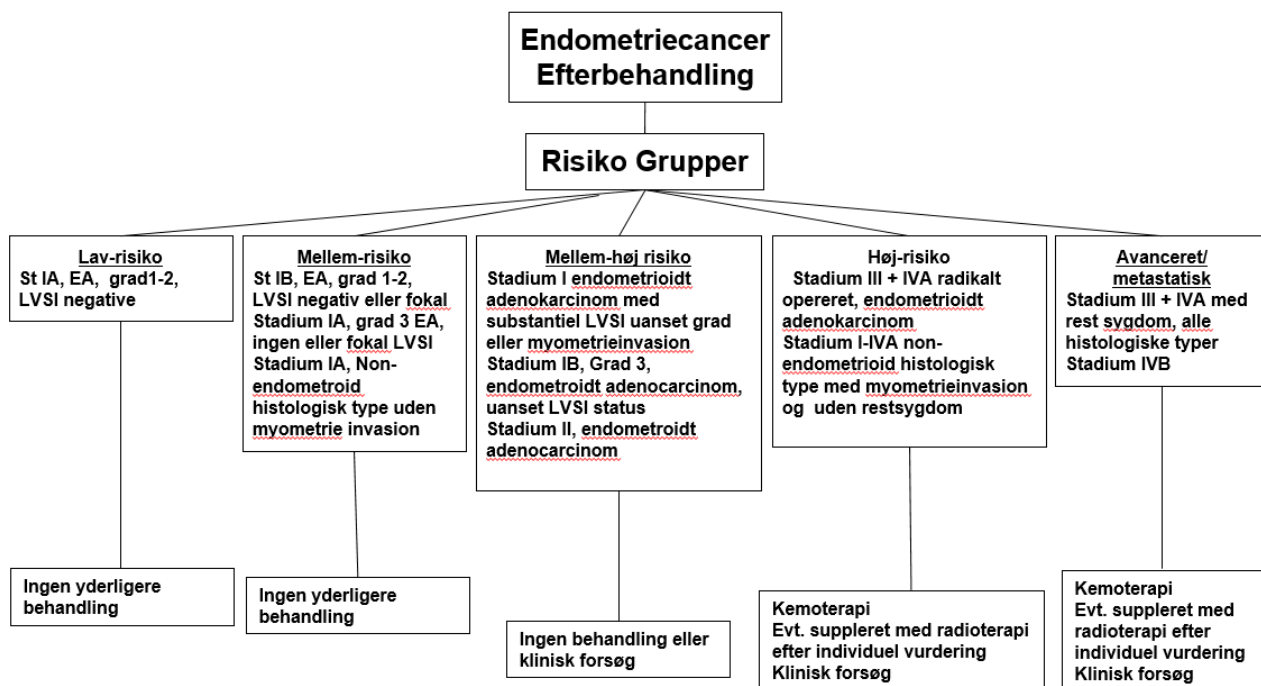
I tilfælde med enkeltcelle lymfeknudemetastaser gives adjuverende kemoterapi undtaget ved patienter der tilhører lav-risikogruppen.. Det stadie, der registreres i Cancerregistret og DGCG's database ændres ikke ved fund af enkeltcelle lymfeknudemetastaser. Ved mikrometastaser anbefales adjuverende kemoterapi på linje med fund af makrometastaser, uafhængigt af T-stadium. Se i øvrigt kirurgisk afsnit og patologiafsnittet.

På grund af den store diversitet i gruppen af højrisiko endometriecancer opdeles evidens og rekommandationer i flere dele.

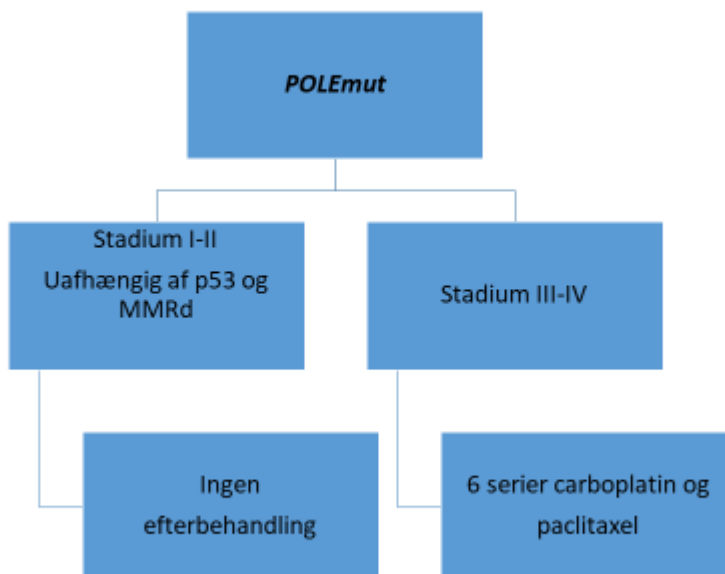
Evidens - st I endometrioide adenokarcinomer grad 3 og non-endometrioid karcinomer, > 50 % myometrieinvasion, uafhængig af LVSI status	
EBRT influerer ikke på overlevelsen	la
EBRT er signifikant mere toksisk end ingen postoperativ behandling (både akutte samt sene bivirkninger)	la
EBRT forbedrer lokal tumorkontrol signifikant	la

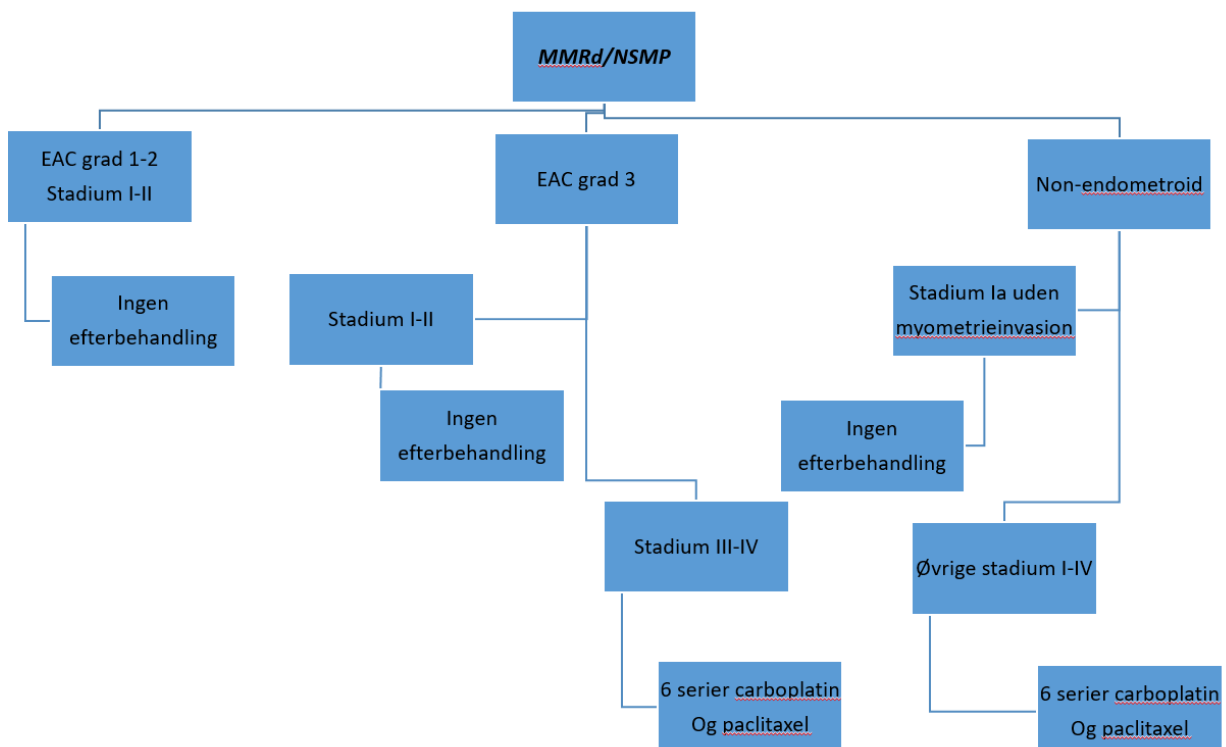
VBT er lige så effektivt som EBRT til at minimere risikoen for vaginalt recidiv, med færre behandlingskomplikationer og bedre livskvalitet, sammenlignet med EBRT	lb
Evidens - st II Non-endometroid eller p53abn	
EBRT influerer ikke på overlevelsen	la
EBRT er signifikant mere toksisk end ingen postoperativ behandling (både akutte samt sene bivirkninger)	la
EBRT forbedrer lokal tumor kontrol signifikant	la
VBT er lige så effektivt som EBRT til at minimere risikoen for vaginalt recidiv, med færre behandlingskomplikationer og bedre livskvalitet, sammenlignet med EBRT	lb
Evidens - st III (alle histologiske typer)	
Kemoterapi øger overlevelsen for stadium III patienter	lb
Kombineret kemo- og stråleterapi øger ikke den progressionsfrie overlevelse overfor stråleterapi alene	lb
Kombineret kemo- og stråleterapi øger ikke den progressionsfrie overlevelse overfor kemoterapi alene	lb

MOLEKYLÆR STATUS UKENDT	MOLEKYLÆR STATUS KENDT	Rekommandationer	Evidens niveauer
<p>Stadium III + IVA radikalt opereret, endometrioidt adenokarcinom</p> <p>Stadium I-IVA serøs, clear celle, udifferentieret og karcinosarkom med myometrieinvasion og uden restsygdom</p>	<p>Stadium III + IVA MMRd/NSMP radikalt opereret, endometrioidt adenokarcinom</p> <p>Stage I-IVA p53abn radikal opereret endometrialt karcinom med myometrie invasion uden restsygdom</p> <p>Stadium I-IVA MMRd/NSMP serøs, clear celle, udifferentieret og karcinosarkom med myometrieinvasion og uden restsygdom</p>	<p><i>Gælder for hele gruppen:</i></p> <p>Adjuverende kemoterapi, 6 x taxol og carboplatin</p> <p>EBRT eller VBT kan overvejes i individuelle tilfælde</p>	2b



EA= endometrioidt adenokarcinom





Bemærkninger og overvejelser

Indførelsen af adjuverende kemobehandling til alle patienter, der ifølge den nye risikostratificering er høj-risiko vil øge det samlede antal af endometrie-cancer patienter, der blive tilbudt kemobehandling. Ingen studier har til dato undersøgt antallet af patienter, der ifølge den nye risikostratificering "biomarkør status kendt" vil blive allokeret til høj-risiko samt advanced risiko gruppe. Derimod har et dansk studie undersøgt antallet af patienter, der ifølge den nye risikostratificering uden kendt biomarkør blive allokeret til høj-risiko og advanced risiko grupper (1). I alt vil 15.1% af de danske patienter fremover blive allokeret til høj-risiko og 4.7% til advanced/metastatisk subgruppe. Således vil i alt 19% af de danske endometrie-cancer patienter derfor fremover blive tilbudt kemobehandling. De fleste af disse patienter er også tidligere blevet tilbudt kemobehandling, undtaget herfra er non-endometroid stadium I med myometrieinvasion og alle stadium II non-endometroide. Ud fra de tidligere danske undersøgelser kan det estimeres at yderligere ca. 34 patienter med stadium I non-endometroide med myometrieinvasion og ca. 13 patienter med stadium II non-endometroid vil blive tilbudt adjuverende kemoterapi i form af 6 serier carboplatin og Taxol.(1) Den årlige omkostning vil derfor øges med ca. 5.000.000 kr. Det forventes, at den adjuverende behandling vil nedsætte antallet af recidiver, og dermed give en besparelse på recidiv behandling og palliativ behandling.

Behandling af avanceret endometrie-cancer

- 6. Patienter med FIGO stadium III, IVA og IVB og patienter med restsygdom efter operation (alle histologiske typer) bør tilbydes adjuverende kemoterapi (carboplatin og paclitaxel, 6 serier) (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

RISIKO GRUPPER	MOLEKYLÆR STATUS UKENDT	MOLEKYLÆR STATUS KENDT	Evidens niveauer
AVANCERET/ METASTATISK	Stadium III + IVA med rest sygdom, alle histologiske typer Stadium IVB	Stadium III-IVA med restsygdom uafhængig af molekyllær type Stadium IVB uafhængig af molekyllær type	2b

Strålebehandling af medicinsk inoperable patienter

I meget få tilfælde kan teknisk operable patienter ikke opereres pga. medicinske årsager (gælder alle stadier). Chao et al rapporterede om sygdomsfri overlevelse på 84 % i en retrospektiv opgørelse af 101 patienter behandlet i perioden 1960 til 1990, hvor man benyttede hhv. intracavitær strålebehandling og intracavitær kombineret og ekstern strålebehandling (30).

Præ-operativ behandling

Der foreligger ikke prospektive studier om præoperativ strålebehandling og ingen retrospektive studier på stadium III-IV. En retrospektiv undersøgelse af præoperativ strålebehandling af 170 patienter med stadium I og II opgav en 5-års sygdomsfri overlevelse på 82 % (28). Præoperativ strålebehandling bør ikke tilbydes uden for et klinisk forsøg.

Kemoterapi

Der findes ingen prospektive studier, der påviser en positiv værdi af systematisk præoperativ kemoterapi. I et retrospektivt amerikansk studie finder man, at den den cancerspecifikke overlevelse og OS hos kvinder med stadium IV endometrie-cancer var ligeværdig ved primær cytoreduktiv kirurgi og intervalekirurgi. Der var færre perioperative medicinske komplikationer i gruppen, behandlet med præoperativ kemoterapi og intervalekirurgi (28,9% mod 39,4%) (31). Patienter, der ikke skønnes egnet til primær kirurgi på grund af sygdomsudbredning, kan tilbydes 3 serier neoadjuverende kemoterapi (carboplatin og paclitaxel) efterfulgt af billeddiagnostisk og klinisk vurdering mhp. intervaloperation (32). Herefter bør der gives yderligere kemoterapi, til i alt mindst 6 serier. Der skal tilstræbes makroradikal operation, men hvis dette ikke er muligt, kan man overveje et kirurgisk indgreb af palliativ karakter ved f.eks. kraftige blødninger. Hvis kirurgi ikke kommer på tale, kan man tilbyde hæmostaserende strålebehandling af uterus. Anden form for supplerende strålebehandling (konsoliderende eller palliativ) kan overvejes.

Endokrin behandling

Konservativ behandling med gestagen (Megace® 160 mg dagligt) kan ikke anbefales generelt, men kan overvejes hos patienter med højt differentieret endometrie-cancer, hvor operation er kontraindiceret, eller patienten ikke ønsker operation. Se endvidere afsnittet endometrie-cancer hos unge.

MOLEKYLÆR STATUS UKENDT	MOLEKYLÆR STATUS KENDT	Rekommandationer	Evidens niveauer
Stadium III + IVA med rest sygdom, alle histologiske typer	Stadium III-IVA med restsygdom uafhængig af molekyllær type	<i>Gælder for hele gruppen:</i>	2b
Stadium IVB	Stadium IVB uafhængig af molekyllær type	Adjuverende kemoterapi, 6 x taxol og carboplatin	

Recidivbehandling

- Lokaliserede vaginaltopsrecidiver, hos ikke tidligere bestrålede patienter, kan strålebehandles (B)**

8. Efter adjuverende vaginal brachyterapi kan patienter med isolerede bækkenvægsrecidiver tilbydes stråleterapi (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Standardbehandlingen er ERBT med tillæg af vaginal og eller interstitiel brachyterapi eller brachyterapi alene. Hvis patienten er brachy-naiv, skal hun tilbydes strålebehandling. EBRT dosis til makroskopisk sygdom ved bækkenvæg bør være ≥ 64 Gy [EQD2], leveret med Arc, IMRT eller anden konform modalitet. Dosis til resten af pelvis, sv.t. CTV bør doseres til 45-50 Gy [EQD2] ved EBRT. Brachyterapi boost bør gives til det vaginale recidiv i en samlet dosis (EBRT + BT) på 80 Gy [EQD2] leveret til makroskopisk tumor. I tilfælde af tilbagefald isoleret til bækkenvæggen, bør konform EBRT anvendes til at booste forstørrede lymfeknuder til ≥ 64 Gy [EQD2]. Evidensen bygger på, at det var denne behandling patienterne i de store randomiserede studier (33-35) om værdien af postoperativ bestråling blev tilbudt, se endvidere afsnittet om værdien af postoperativ strålebehandling. Med denne behandling kan mortaliteten ved vaginale og pelvine recidiver holdes lav. To danske studier belyser ligeværdigt resultat efter kirurgisk behandling om end det baseres på meget små serier (36, 37). For patienter der tidligere har fået strålebehandling som en del af behandlingen vil kirurgisk behandling af recidiv være eneste mulige kurativt intenderede behandlingsmulighed. Der er sparsomme data på området og alle opgørelser er retrospektive. Effekten af bækkenekscenteration ved små centrale recidiver er rapporteret med en 5 års overlevelse på 20 % i et studie på små centrale recidiver hos 44 patienter og en postoperativ komplikationsrate på 80% (38). En nyere retrospektiv opgørelse, hvor 31 ud af 40 patienter blev opereret med kurativt sigte var 5 års overlevelsen på 72%, men hos nogle af patienter var det primær operation og ikke recidiv behandling (39).

Behandling af primært dissemineret endometriecancer

9. **1. linje behandling er kemoterapi i form af carboplatin og paclitaxel sammen med Dostarlimab (A)**
10. **Dostarlimab anbefales ved MMRd, platinresistent endometriecancer (B)**
11. **Pembrolizumab og Lenvatinib anbefales ved MMRp endometriecancer** (B)**
12. **Doxorubicin eller ugentlig Paclitaxel kan overvejes som 2. linje behandling (B)**
13. **Endokrin behandling kan overvejes ved grad 1 og 2 EAC (B)**

*Anbefales af NCCN og fodkendt i FDA, men endnu ikke godkendt EMA eller medicinrådet

**Afvist i medicinrådet pga. prissætningen

Litteratur og evidensgennemgang

Kemoterapi

Medianoverlevelsen for kvinder med recidiv af endometriecancer (undtagen for kvinder med isolerede vaginale recidiver) er omkring 12 måneder, med meget stor variation og en del langtidsoverlevende. Patienter kan få behandling med carboplatin og paclitaxel, se afsnittet om kemoterapi under postoperativ behandling for referencer. Det skal altid overvejes, om patienten kan tilbydes indgang i et klinisk studie, da forbedring af medianoverlevelsen for disse kvinder er et langsigtet mål. Man kan overveje doxorubicin, eller pegyleret liposomalt doxorubicin eller ugentlig paclitaxel som 2. linje behandling.

Immunterapi

RUBY(40) studiet, et dobbelt blindet randomiseret fase III studie har undersøgt effekten af immunterapi sammen med standard kemoterapi i 1. linje. 494 patienter blev randomiseret til Paclitaxel, Carboplatin samt Dostarlimab eller placebo. Efter 6 serier med kemoterapi overgik man til behandling med Dostarlimab/placebo hver 6. uge i op til 3 år. Patienterne blev stratificeret pba. MMR status. I dMMR gruppen var PFS ved 24 måneder 61,1 % i Dostarlimab gruppen mod 15,7% i placebogruppen. I hele populationen var PFS ved 24 måneder 36,1% mod 18,1% til fordel for Dostarlimab. For pMMR gruppen var PFS ved 24 måneder 28,4% mod 18,8% igen til fordel for Dostarlimab. Overall survival i hele population ved 24 måneder var 71,3% i Dostarlimab armen mod 56% i placebogruppen. For dMMR gruppen var forskellen i OS 83,3% mod 58,7%. På baggrund af studiet anbefaler NCCN paclitaxel, Carboplatin samt Dostarlimab i 1. linje til patienter med primært avanceret eller recidiverende endometriecancer(41).

Ved progression efter 1.linje behandling er der vist effekt af immunterapi i tilfælde af MMRd/MSI-H-tumorer. I GARNET studiet (42), et fase 1b studie med Dostarlimab fandt man en responsrate på 42% og 93% havde respons udover 6 måneder. Det er indtil videre det største non-randomiserede studie med 104 patienter. Dostarlimab er godkendt til MSI-H endometriecancer i FDA og EMA. Medicinrådet i Danmark. Pembrolizumab viste respons hos 57% af de behandlede patienter med endometriecancer og MSI-H status i KEYNOTE 158 (43, 44), et fase II studie. På baggrund af dette er Pembrolizumab FDA godkendt til MSI-H endometriecancer.

For MMRp-tumorer er det vist at immunterapi i kombination med targeteret behandling, i form af pembrolizumab og lenvatinib, Keynote 775 studiet (45), gav en gevinst i OS median på 5,4 måneder (12 mdr. mod 17,4 mdr.). Patienterne blev randomiseret til Pembrolizumab og lenvatinib overfor Doxorubicin eller ugentlig Paclitaxel. Studiet er endnu ikke publiceret med blev præsenteret på Society of Gynecologic Oncology 2021 Virtuel annual Meeting on Womens cancer. Kombinationsbehandlingen vil blive vurderet af medicinrådet i Danmark i løbet af 2022.

Endokrin behandling

Gestagen. Den største randomiserede undersøgelse af gestagens effekt omfattede 299 patienter [35], som fik hhv. 200 mg/dag eller 1000 mg/dag medroxyprogesteronacetat (MPA, Provera). Alle effektmål (responsrate, RR, tid til progression, TTP, og overlevelse, OAS) fandtes uden signifikante forskelle, men en trend mod at 200 mg/dag var bedre på alle parametre. Kvinder under 60 år responderede bedre end ældre, og jo højere

differentierede tumorer, jo bedre responsrate. Siden da har man anbefalet en lav dosis, f.eks. Megace® 160 mg eller Provera® 200 mg.

Tamoxifen. Der foreligger få undersøgelser og generelt lave responsrater.

Tamoxifen og Gestagen. Der findes primært fase II studier eller inkomplette fase II studier af hormonel kombinationsbehandling, og det bruges sjældent i praksis (46).

Aromatasehæmmere og LHRH agonister. Der foreligger få undersøgelser på mindre patient antal med lovende responsrater (47-49). Præparaterne kan bruges som førstevalg frem for gestagener.

Der er lavet et Cochrane review (50), som gennemgår de studier, som foreligger på området, og her påpeges det, at effekten af endokrinterapi ikke giver en overlevelsesegevinst og derfor kun kan anbefales efter individuel vurdering i palliativt øjemed (51). Generelt kan endokrinbehandling bruges efter 1. linje platinbaseret kemoterapi eller til kemo-uegnede patienter, med endometroidt adenokarcinom, grad 1 eller 2.

Targeteret behandling

Mens kirurgi, kemoterapi og stråleterapi, sidstnævnte i recidiv situationen, har forbedret overlevelsen for patienter med endometriecancer, så har forsøg med targeteret behandling endnu ikke entydigt vist denne gevinst. Der er dog flere undersøgelser, som tyder på, at det kan blive tilfældet i fremtiden.

Angiogenesehæmning er ved at blive undersøgt hos patienter med recidiverende endometriecancer. En fase II-undersøgelse af bevacizumab viste stabil sygdom hos (40 %) og respons (13 %) i 6 måneder (52). Et fase II forsøg [43] evaluerede effekt og sikkerhed af gefitinib hos 26 patienter. Regimet var tolerabelt men uden tilstrækkelig effekt til at berettigg yderligere undersøgelser. Fandango (53), et fase II studie med 146 patienter i stadium III C2, IV og 1. recidiv. Patienterne blev randomiseret til Nintedanib/placebo sammen med Carboplatin og paclitaxel. Der var ingen forskel i PFS eller OS. Konklusivt kan man ikke anbefale angiogenesehæmmere til patienter med endometriecancer.

mTOR-hæmmere er blevet testet i fase II studier. De har vist lovende resultater for stabil sygdom (44 %) (54, 55).

Kombinationsbehandling med temsirolimus og bevacizumab viste i et enkelt studie (48) 24 % respons på bekostning af signifikant toksicitet.

CDK4/6 hæmmeren Palbociclib er undersøgt i Paleo studiet, et fase II studie. 77 kvinder blev randomiseret til letrozol +/- palbociclib. Her fandt man en forbedret PFS på 8,3 mdr. mod 3,0 til fordel for palbociclib (56).

Targeteret behandling mod HER2 receptoren hos patienter med serøst adenokarcinom er undersøgt i et fase II studie (57). Har randomiserede man til trastuzumab/ placebo sammen med Carboplatin og paclitaxel. Der var en gevinst i PFS fra 8 mdr. til 12,6 mdr., opgjort på 58 patienter.

Flere randomiserede undersøgelser er i gang med henblik på at afklare effekten af targeteret behandling for dissemineret endometriecancer.

4. Referencer

1. Ortoft G, Hogdall C, Hansen ES, Dueholm M. Predictive value of the new ESGO-ESTRO-ESP endometrial cancer risk classification on survival and recurrence in the Danish population. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(8):1116-24.
2. 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. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39.
3. 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. *Gynecol Oncol*. 2022;164(3):577-86.
4. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jurgenliemk-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. *Clin Cancer Res*. 2016;22(16):4215-24.
5. Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*. 2020;76(1):52-63.
6. 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.
7. Onsrud M, Cvancarova M, Hellebust TP, Trope CG, Kristensen GB, Lindemann K. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3951-6.
8. 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.
9. Wiltink LM, Nout RA, Fiocco M, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, et al. No Increased Risk of Second Cancer After Radiotherapy in Patients Treated for Rectal or Endometrial Cancer in the Randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 Trials. *J Clin Oncol*. 2015;33(15):1640-6.
10. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spiratos 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. *Gynecol Oncol*. 2004;92(3):744-51.
11. 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.
12. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(21):1625-34.
13. 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.
14. Danish Gynecological Cancer Group. *Chemotherapy or Observation in Stage I-II Intermediate or High Risk Endometrial Cancer*. 2019.
15. Sagae S, Susumu N, Viswanathan AN, Aoki D, Backes FJ, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9 Suppl 3):S83-9.

16. Martin-Hirsch PP, Bryant A, Keep SL, Kitchener HC, Lilford R. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(6):CD001040.
17. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spiratos NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2006;24(1):36-44.
18. Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer.* 2006;95(3):266-71.
19. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2008;108(1):226-33.
20. Suh DH, Lee KH, Kim K, Kang S, Kim JW. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2014. *J Gynecol Oncol.* 2015;26(2):156-67.
21. 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.
22. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, Malfetano J, DuBeshter B, Burger RA, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2004;22(19):3902-8.
23. van Wijk FH, Aapro MS, Bolis G, Chevallier B, van der Burg ME, Poveda A, et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol.* 2003;14(3):441-8.
24. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, Long HJ, Cella D, Spiratos NM, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2009;112(3):543-52.
25. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Wong F, Lim P, Acquino-Parsons C, et al. Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: a phase II study. *J Clin Oncol.* 2001;19(20):4048-53.
26. Sorbe B, Andersson H, Boman K, Rosenberg P, Kalling M. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel-long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(4):803-8.
27. Suh-Burgmann E, Hung YY, Armstrong MA. Complex atypical endometrial hyperplasia: the risk of unrecognized adenocarcinoma and value of preoperative dilation and curettage. *Obstet Gynecol.* 2009;114(3):523-9.
28. Greven KM. Tailoring radiation to the extent of disease for uterine-confined endometrial cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2000;10(1):29-35.
29. 5505 A. ASCO. 2017.
30. Chao CK, Grigsby PW, Perez CA, Mutch DG, Herzog T, Camel HM. Medically inoperable stage I endometrial carcinoma: a few dilemmas in radiotherapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;34(1):27-31.
31. Wright JD, Huang Y, Melamed A, Albright BB, Hillyer GC, Previs R, et al. Use and outcomes of neoadjuvant chemotherapy for metastatic uterine cancer. *Gynecologic Oncology.* 2021;162(3):599-605.
32. Vandenput I, Van Calster B, Capoen A, Leunen K, Berteloot P, Neven P, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in patients with serous endometrial cancer with transperitoneal spread (stage IV): a new preferred treatment? *Br J Cancer.* 2009;101(2):244-9.
33. Ackerman I, Malone S, Thomas G, Franssen E, Balogh J, Dembo A. Endometrial carcinoma--relative effectiveness of adjuvant irradiation vs therapy reserved for relapse. *Gynecol Oncol.* 1996;60(2):177-83.

34. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol*. 2003;89(2):201-9.
35. Hasbini A, Haie-Meder C, Morice P, Chirat E, Duviard P, Lhomme C, et al. Outcome after salvage radiotherapy (brachytherapy +/- external) in patients with a vaginal recurrence from endometrial carcinomas. *Radiother Oncol*. 2002;65(1):23-8.
36. Hardarson HA, Heidemann LN, dePont Christensen R, Mogensen O, Jochumsen KM. Vaginal vault recurrences of endometrial cancer in non-irradiated patients - Radiotherapy or surgery. *Gynecol Oncol Rep*. 2015;11:26-30.
37. Ortoft G, Hansen ES, Bertelsen K. Omitting adjuvant radiotherapy in endometrial cancer increases the rate of locoregional recurrences but has no effect on long-term survival: the Danish Endometrial Cancer Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(8):1429-37.
38. Barakat RR, Goldman NA, Patel DA, Venkatraman ES, Curtin JP. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1999;75(1):99-102.
39. Schmidt A-M, Imesch P, Fink D, Egger H. Pelvic Exenterations for Advanced and Recurrent Endometrial Cancer: Clinical Outcomes of 40 Patients. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2016;26(4):716.
40. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R, Novak Z, Black D, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(23):2145-58.
41. Guidelines®) NCPGiON. Uterine Neoplasms. 2023.
42. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, Samouelian V, Mathews C, Brown J, et al. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(11):1766-72.
43. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10.
44. LBA34 - Single-agent anti-PD-1 balstilimab or in combination with anti-CTLA-4 zalifrelimab for recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer (CC): Preliminary results of two independent phase II trials(2020).
45. Virtual Annual Meeting on Women's Cancer(2021).
46. 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. *Gynecol Oncol*. 2004;92(1):4-9.
47. Carlson MJ, Thiel KW, Leslie KK. Past, present, and future of hormonal therapy in recurrent endometrial cancer. *Int J Womens Health*. 2014;6:429-35.
48. Gao C, Wang Y, Tian W, Zhu Y, Xue F. The therapeutic significance of aromatase inhibitors in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2014;134(1):190-5.
49. 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. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(4):650-8.
50. Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(12):CD007926.
51. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(5):964-78.

52. 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. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2259-65.
53. Mirza MR. Results of NSGO-FANDANGO/ENGOT-EN1: A randomized phase II study of first-line combination chemotherapy with nintedanib/placebo in advanced/recurrent endometrial cancer. 2021.
54. Oza AM, Elit L, Tsao MS, Kamel-Reid S, Biagi J, Provencher DM, et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(24):3278-85.
55. Slomovitz BM, Lu KH, Johnston T, Coleman RL, Munsell M, Broaddus RR, et al. A phase 2 study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor, everolimus, in patients with recurrent endometrial carcinoma. *Cancer.* 2010;116(23):5415-9.
56. Mirza MR. LBA28 - A randomised double-blind placebo-controlled phase II trial of palbociclib combined with letrozole (L) in patients (pts) with oestrogen receptor-positive (ER+) advanced/recurrent endometrial cancer (EC): NSGO-PALEO / ENGOT-EN3 trial. 2020.
57. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2044-51.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er søgt ad hoc i Pubmed og samtidig er eksisterende guideline adapteret til de nyeste guidelines fra ESGO/ESTRO/ESP.

Litteraturgennemgang

Endometriecancer arbejdsgruppen har gennemgået litteraturen, vægtet publikationerne, syntetiseret resultaterne og vurderet evidensen.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af medlemmerne af endometriecancer arbejdsgruppen.

Interessentinvolvering

Patientorganisationer har ikke været inddraget i denne anbefaling.

Høring

Anbefalingerne har været til høring på DGCGs hjemmeside i en måned, hvorefter anbefalingerne er revideret i forhold til indkomne forslag. Herefter vedtages anbefalingerne.

Godkendelse

Faglig godkendelse:

Anbefalingerne har herefter været til høring i DGCGs bestyrelse.

Administrativ godkendelse:

19.oktober 2023

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Denne retningslinje forventes ikke at udløse betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning

Det er vigtigt fortsat at forske i onkologisk behandling af endometriecancer. Både med hensyn til at identificere de patienter, der har mest gavn af forebyggende behandling, men også for at forbedre overlevelsen for de patienter, der ikke kan kureres.

Forfattere og habilitet

Forfatterne til denne guideline har ingen interessekonflikter.

På vegne af DGCG: De kirurgiske guidelines er skrevet af onkologerne i endometriecancer gruppen, men revideret og godkendt af den resterende del af gruppen.

- Overlæge, Formand Anja Ør Knudsen, Onkolog, Odense Universitetshospital, Afdeling for onkologi
- Overlæge, Mansoor Mirza, Onkolog, Rigshospitalet, Onkologisk klinik
- Overlæge, Morten Jørgensen, Onkolog, Rigshospitalet, Onkologisk klinik
- Afdelingslæge Nicoline Raaschou-Jensen, Onkolog, Herlev hospital
- Overlæge Næstformand, Kirsten Jochumsen, Gynækolog, Odense Universitetshospital,
- Overlæge: Gitte Ørtoft Lykkegård, Gynækolog, Gynækologisk klinik, Rigshospitalet,
- Overlæge, Marianne Mulle Jensen, Gynækolog, Gynækologisk/Obstetrisk afdeling, Aalborg Universitets Hospital
- Overlæge, Birgitte Hjelm Winberg, Patolog, Herlev Hospital, Patologiafdelingen
- Overlæge, Indra Baltrusaityte , Patolog, Odense Universitetshospital, Patologisk-anatomisk afdeling
- Overlæge, Bences Szilvasy , Patolog, Aalborg Universitetshospital, Patologisk-anatomisk afdeling
- Overlæge, Katja Dahl, Gynækolog, Århus Universitetshospital

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2021. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formandens opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklARATION via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DGCD i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indicatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Alle patienter med c. corpus uteri registreres i Dansk Gynækologisk Cancer Database (DGCD).

Det anbefales at man på sigt monitorerer effekten af den onkologiske behandling. Det er for nuværende ikke en del af DGCD.

7. Bilag

Bilag 1 – Endometriecancer – risikostratificering til efterbehandling

2022 ENOMETRIECANCER risikostratificering til efterbehandling				
No 2	RISIKO GRUPPER	MOLEKYLÆR STATUS UKENDT		MOLEKYLÆR STATUS KENDT
			Overlevelse*	
INGEN BEHANDLING	LAV	Stadium IA endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 og ingen eller fokal LVSI	OS 91% DSS 97% PFS 94%	Stadium IA MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 og ingen eller fokal LVSI
				Stadium I-II POLEmut adenokarcinom uden restsygdom
	MELLEM	Stadium IB endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2, Ingen eller fokal LVSI	OS 85% DSS 96% PFS 87%	Stadium IB MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 og ingen eller fokal LVSI
		Stadium IA, grad 3 endometrioidt adenokarcinom, ingen eller fokal LVSI	OS 77% DSS 92% PFS 90%	Stadium IA, MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom grad 3, ingen eller fokal LVSI
		Stadium IA, non-endometrioidt uden myometrie invasion	OS 85% DSS 92% PFS 83%	Stadium IA P53abn og/eller non-endometrioidt uden myometrie invasion
	MELLEM-HØJ	Stadium I endometrioidt adenokarcinom med substantiel LVSI uanset grad og dybde af myometrie invasion	OS 78% DSS 87% PFS 78%	Stadium I, MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom med substantiel LVSI uanset grad og dybde af myometrie invasion
		Stadium IB, grad 3, endometrioidt adenokarcinom, uanset LVSI-status	OS 57% DSS 74% PFS 67%	Stadium IB MMRd/NSMP, endometrioidt adenokarcinom grad 3 uanset LVSI-status
		Stadium II, endometrioidt adenokarcinom	OS 77% DSS 87% PFS 79%	Stadium II MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom
	ADJVERE ENDE BEHANDLING	HØJ	Stadium III + IVA radikalt opereret, endometrioidt adenokarcinom	OS 63% DSS 72% PFS 59%
				Stage I-IVA P53abn radikal opereret adenokarcinom med myometrie invasion uden restsygdom
		Stadium I-IVA non-endometrioidt med myometrie invasion og uden restsygdom	OS 54% DSS 65% PFS 60%	Stadium I-IVA MMRd/NSMP non-endometrioidt med myometrie invasion og uden restsygdom
AVANCERET/METASTATISK		Stadium III + IVA med rest sygdom, alle histologiske typer	OS 7% DSS 8% PFS 3%	Stadium III-IVA med restsygdom uafhængig af molekylær type
		Stadium IVB	OS 20% DSS 24% PFS 20%	Stadium IVB uafhængig af molekylær type

Non-endometrioid histologi: serøs, clear celle, udifferentieret og karcinosarkom

LVSI: Lymph vascular space invasion; MMRd: mismatch repair deficient; NSMP: Non specific molecular profile; P53abn: p53 abnormal

Blandingstumorers med POLEmut registreres som POLE muteret.

Blandingstumorers med MMRd og P53 registreres som MMRd.

*5-Years Overall Survival (OS) Disease-Specific Survival (DSS), Progression-Free Survival (PFS) fra en dansk publikations fra DGCG 2005-2012 før nye efterbehandling blev indført (Ortoft et al 2021 IJGC)

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "[Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations](#)", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.