

**Retningslinier for visitation,
diagnostik, behandling og
kontrol af cancer corporis uteri**

Medlemmer af arbejdsgruppen:

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

Ole Mogensen (formand)

Tove Svarrer

Lian Ulrich

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Morten Jørgensen

Nina Keldsen (næstformand i perioden 2002-2005)

Marianne Nordsmark

Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi

Rita Kahn

Henrik Kiær (sekretær)

Lotte Nedergaard Thomsen

1. INDLEDNING	5
2. RESUME AF KLINISKE REKOMMANDATIONER	5
3. EPIDEMIOLOGI.....	9
4. ÆTIOLOGI.....	10
ARVELIGHED.....	10
ØSTROGENNIVEAU	10
SERM (SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS) OG ANDRE ØSTROGENLIGNENDE	
STOFFER	10
ØSTROGEN-GESTAGEN SEKVENSBEHANDLING	11
KONTINUERLIG ØSTROGEN-GESTAGEN	11
PRÆMALIGN FORSTADIER	11
5. UDREDNING	12
DIAGNOSE.....	12
ULTRALYD	12
KVALITETEN AF DE FORSKELLIGE UNDERSØGELSESMETODER	13
SCREENING.....	13
6. VISITATION.....	14
7. PATOLOGISK-ANATOMISK PROCEDURE FOR CARCINOMER OG	
CARCINOSARKOMER.....	14
FORMÅL	14
CORPUS ABRASIO/VABRASIO.....	14
OPERATIONSPRÆPARATER.....	15
GRADERING	18
8. STADIEINDELING	19
DEMCA RISIKOSTRATIFICERING AF FIGO STADIUM I.....	19
9. BEHANDLING	20
KIRURGI	20

TOTAL ABDOMINAL HYSTEREKTOMI	20
LAPAROSKOPISK ASSISTETERET VAGINAL HYSTEREKTOMI.....	20
VAGINAL HYSTEREKTOMI	21
LYMFEKNUEDISSEKTION	21
KIRURGISKE RETNINGSLINIER FOR KVINDER MED FORMODET FIGO STADIUM I TUMORER	22
SPECIELLE FORHOLD.....	23
HORMONBEHANDLING (HT) EFTER OPERATION.....	24
STRÅLEBEHANDLING	24
PRÆOPERATIV STRÅLEBEHANDLING.....	24
POSTOPERATIV ADJUVERENDE EKSTERN STRÅLEBEHANDLING.....	24
MEDBESTRÅLING AF PARA-AORTALE LYMFEKNUDER	25
BRACHYTERAPI.....	25
STRÅLEBEHANDLING AF MEDICINSK INOPERABLE PATIENTER	25
BEHANDLING AF LOCOREGIONALE RECIDIVER.....	26
KONKOMMITANT KEMO-STRÅLEBEHANDLING	26
TARGET OG DOSIS VED EKSTERN POSTOPERATIV ADJUVERENDE STRÅLEBEHANDLING (EBRT)	26
KEMOTERAPI	28
ADJUVERENDE KEMOTERAPI.....	28
KEMOTERAPI AF AVANCERET ELLER RECIDIVERENDE ENDOMETRIECANCER.....	29
HORMONBEHANDLING	29
10. KONTROL	30
FORMÅL	30
KONTROL EFTER DEN PRIMÆRE BEHANDLING.....	30
11. CARCINOSARKOMER.....	31
KIRURGI	31
ADJUVERENDE BEHANDLING.....	31
KEMOTERAPI VED AVANCERET SYGDOM.....	31
12. SARKOMER.....	32
UDREDNING OG VISITATION	32
PATOLOGISK-ANATOMISK PROCEDURE FOR SARKOMER.....	32
STADIEINDELING	34
KIRURGI	34
STRÅLETERAPI.....	34
HORMONBEHANDLING	35
KEMOTERAPI	35
KONTROL.....	35

Forkortelser

AP-PA	Antero-postero-Postero-antero
BSO	Bilateral Salpingo-Oophorektomi
CT	Computer Tomografi scanning
DEMCA	Dansk Endometriecancer
DGC	Dansk Gynækologisk Cancer
DSOG	Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
DTIC	Dacarbazine
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EBRT	External Beam Radiotherapy
BT	Brachytherapy
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G	Gestagen
GEWF-fixativ	Glacial acetic acid, Ethanol, distilled Water and Formaldehyde.
GOG	Gynecologic Oncology Group
GU	Gynækologisk Undersøgelse
Gy	Gray (enhed for stråledosis)
HERS	The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study
HNPCC	Hereditær Non-Polypøs Colo-rektal Cancer
HPF	High Power Field
HR	Hormonal Replacement
HT	Hormon Treatment (hormon behandling)
LAVH	Laparoskopisk Assisteret Vaginal Hysterektomi
LHRH-agonist	Luteinizing HormoneReleasing Hormone agonist
MPA	MedroxyProgesteron Acetat
MR	Magnetisk Resonnans scanning
NED	No Evidence of Disease
NIH	National Institute of Health
NSGO	Nordisk Selskab for Gynækologisk Onkologi
PCO	Poly-Cystisk Ovariesyndrom
PORTEC	Postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulators
TAH	Total Abdominal Hysterektomi
TAM	Tamoxifen
TTP	Tid Til Progression
UL	UltraLyd scanning
VH	Vaginal Hysterektomi
WHI	Womens health initiativ
WHO	World Health Organization

1. Indledning

Efter kommissorium fra forretningsudvalget for Dansk Gynækologisk Cancer (DGC) har arbejdsgruppen for cancer corporis uteri udarbejdet dette referenceprogram for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af disse sygdomme.

Retningslinierne er godkendt af Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik, Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi samt Dansk Selskab for Klinisk Onkologi med henblik på at kunne fungere som gældende standard for behandling af cancer corporis uteri i Danmark. Det er dog vigtigt at fremhæve, at en landsdækkende standard ikke udelukker eller overflødiggør en individuel klinisk vurdering eller brug af mere avanceret udredning og behandling. Retningslinierne vil løbende blive revideret og kan hentes fra DGC's hjemmeside (www.dgc-dk.dk). Retningslinierne overflødiggør ikke indsamling af ny viden, og arbejdsgruppen anbefaler derfor, at den landsdækkende prospektive evaluering af behandlingen af kvinder med endometriecancer fortsætter i DGC regi, således som den er foregået i det tidligere DEMCA.

2. Resume af kliniske rekommandationer

Risikofaktorer og forstadier

- Kontinuerlig hormonal kombinationsbehandling mindsker risikoen for endometriecancer.
- *Atypisk* hyperplasi af simpel eller kompleks type bør behandles, som endometriecancer. Endometriehyperplasi *uden* atypi er ikke et forstadium til endometriecancer.

Diagnostik

- Der foretages en præoperativ vaginal ultralydsscanning med henblik på at måle endometrietykkelsen samt til diagnostik af eventuelle ekstrauterine manifestationer. Ultralydsscanningen kombineres med endometriediagnostik (vabra, pipelle, fraktioneret abrasio etc.).

Visitation

- Der henvises til en af de 5 gyn-onkologiske enheder, såfremt der er tale om:
 - Stadium I, grad 3.
 - Stadium II eller højere.

- Clearcell adenocarcinom, serøst adenocarcinom, udifferentieret carcinom, sarkom og blandingstumorer.
- Behandlingen af de øvrige patienter centraliseres til én gynækologisk afdeling i hvert amt.

Operation

- Total abdominal hysterektomi og bilateral salpingo-ooforektomi er den gyldne standard for den primære behandling af kvinder med endometriecancer.
- Den nuværende behandlingsstrategi, hvor der ikke foretages lymfeknudestaging, bevirker både en underbehandling og en overbehandling.
- Det er uafklaret, om lymfeknudedissektion i sig selv medfører bedre overlevelse. Dissektionen giver imidlertid en mere nøjagtig stadietildeling og dermed bedre mulighed for at allokere patienten til adjuverende behandling.
- Pelvine lymfeknuder fjernes ved:
 - Præ- eller peroperativ påvist differentieringsgrad 3.
 - Præ- eller peroperativ påvist ≥ 50 % myometrieinvasion.
 - Clearcelle adenocarcinom, serøst og udifferentieret carcinom uanset procentmæssig andel.
 - Stadium II.
- Metastasesuspekterede para-aortale lymfeknuder fjernes.
- Det anbefales, at der gennemføres undersøgelser til fastlæggelse af myometrieindvæksten præoperativt (UL- og/eller MR-skanning).
- Kvinder med stadium II tumorer kan behandles med en radikal hysterektomi.
- Anvendelse af LAVH som alternativ til TAH i behandling og stadietildeling af kvinder med endometriecancer bør, indtil der foreligger yderligere information vedrørende overlevelsen, kun udføres som led i en protokolleret undersøgelse.
- Vaginal hysterektomi kombineret med BSO bør kun udføres, såfremt der er relativ eller absolut kontraindikation imod et abdominalt indgreb.

Postoperativ hormonbehandling

- Kvinder, der er radikalt opereret for en stadium I cancer, kan hormonsubstitueres. Teoretisk må en kontinuerlig kombination af østrogen og gestagen foretrækkes.

Primær strålebehandling

- Kurativ strålebehandling hos medicinsk inoperable patienter er mulig. Med moderne anæstesi og operationsteknik bør denne behandling været forbeholdt et meget begrænset antal patienter.

Postoperativ strålebehandling

- Der er ikke belæg for at give adjuverende postoperativ ekstern strålebehandling (ekstern og/eller vaginal brachyterapi) til patienter i stadium I lav/mellemrisikogruppen (grad 1 og 2 uanset myometrienedvækst samt grad 3 med < 50 % myometreinedvækst).
- Det er uafklaret om helabdominal strålebehandling eller paraaortalt strålefelt har et kurativt potentiale hos udvalgte patienter.
- Der er ikke solide data vedrørende effekten på overlevelsen af adjuverende strålebehandling af højrisiko stadium I (grad 3 og ≥ 50 % myometrienedvækst) samt stadium II og III.
- Det anbefales at give adjuverende strålebehandling til lavt differentierede tumorer som invaderer ≥ 50 % ned i myometriet samt til stadium II og III tumorer, såfremt der ikke er foretaget lymfeknudedissektion.
- Kvinder, der har fået foretaget lymfeknudedissektion, anbefales ikke strålebehandling ved normale lymfeknuder. Stråleterapi anbefales, hvis der er cancerceller i en eller flere lymfeknuder.

Kemoterapi

- Adjuverende kemoterapi kan ikke anbefales som standardbehandling til endometriecancer, og behandlingen bør foregå i protokollerede studier.
- Patienter med dissemineret endometriecancer kan behandles med en kombination af Taxol + Carboplatin i samme regime som ovariecancer. Det er uafklaret, om kemoterapi er bedre end behandling med gestagen, og om patienter med højt differentierede tumorer bør have behandling med gestagen før eventuel kemoterapi.

Hormonbehandling

- Primær konservativ behandling med gestagen kan overvejes hos patienter med højt differentieret endometriecancer, hvor operation er kontraindiceret, eller hvor patienten ikke ønsker operation.
- Der er ikke dokumenteret effekt af adjuverende behandling med gestagen.
- Palliativ hormonbehandling med gestagen kan anvendes til dissiminerede højt til middelhøjt differentieret endometriecancere. Der er ingen dosis-respons-effekt, hvorfor laveste dosis anbefales (f.eks. Megace 160 mg eller Provera 200 mg). Tamoxifen og Arimidex kan forsøges som anden linie behandling til patienter, der har responderet godt på gestagen. LHRH-agonister kan ikke anbefales.

Kontrol

- Arbejdsgruppen anbefaler kontrol efter primær behandling med GU hver 4-6 måned i 3 år postoperativt. Der er ingen evidens for denne anbefaling.

Carcinosarkomer

- Carcinosarkomer betragtes behandlingsmæssigt som carcinomer og ikke som sarkomer.
- Den kirurgiske behandling er som ved carcinomer.
- Det er uafklaret, om adjuverende kemoterapi og strålebehandling har indflydelse på overlevelsen.

Sarkomer

- Kirurgi. Den kirurgiske behandling er individuel, og der henvises til teksten senere i dette dokument.
- Strålebehandling og kemoterapi. Der findes ingen dokumentation af effekten af stråleterapi eller kemoterapi ved sarkomer. Adjuverende pelvin strålebehandling bør overvejes ved højmaligne sarkomer. Adjuverende kemoterapi bør kun gives som led i en protokol.
- Recidivbehandling. Kirurgisk fjernelse af lungemetastaser har et kurativt potentiale. Der er moderat til beskeden effekt af Ifosamid, Cisplatin, Adriamycin og Taxol, hvorfor behandling fortrinsvis bør gives i rammerne af en behandlingsprotokol.

- Kontrol. Sarkomer metastaserer primært hæmatogent, og patienter med sarkomer bør derfor kontrolleres med røntgen af thorax. Kontrollen bør fortsætte i 5 år.

3. Epidemiologi

Cancer corporis uteri er den 6. hyppigste cancer blandt kvinder i Danmark og den næst hyppigste gynækologiske cancer efter ovariecancer. Fra 1943 til 1980 er det årlige antal diagnosticerede endometriecancere mere end tredoblet, og incidensen næsten fordoblet. Den aldersstandardiserede incidensrate per 100.000 er i Danmark nu ca. 13, som dog dækker over en rate på under 1 hos kvinder under 45 år (under ½ hos kvinder under 40 år) og 65 blandt kvinder over 55 år. Incidensen har været konstant de sidste 20 år med ca. 600 nye tilfælde per år (Kilder: Sundhedsstyrelsen, Cancerregisteret, Danmarks Statistik og Kræftens Bekæmpelse).

Sammenlignet med andre europæiske lande er incidensen i Danmark relativ høj, men lav i forhold til USA¹. Generelt har danske kvinder en livstidsrisiko på 2 %, men endometriecancer er sjælden (ca. 15 årlige tilfælde) før 45 års alderen og aldersmaksimum er omkring 70 års alderen. Ca. en tredjedel af kvinderne dør af deres c. corporis uteri og over 60 % af de kvinder, der dør er mere end 70 år gamle.

Man taler om mindst to hovedtyper af endometriecancer. En østrogenafhængig som udvikler sig fra et atypisk hyperplastisk endometrium, og som har en god prognose. Den anden type er ikke østrogenafhængig, opstår i et atrofisk endometrium og udvikler sig til serøse adenocarcinomer og andre mere maligne typer²⁻⁴.

Cancere, der findes i stadium I, har en god prognose med en overlevelse, der efter operation ikke er væsentlig forskellig fra baggrundsbefolkningens. Baseret på danske DEMCA⁵ tal er 5-års overlevelsen i stadium I lavrisiko gruppen (histologisk grad 1 og 2 og <50 % nedvækst) over 90 %, mens den i stadium II er 60 % og i stadium III 40 %⁶. Det er derfor vigtigt at diagnosticere endometriecancer, mens sygdommen er lokaliseret til corpus uteri (stadium I).

Baseret på DEMCA er 89 % af cancere i stadium I-III endometrioid adenocarcinomer, 5 % adenosquamous og de resterende 6 % udgøres af papillifere serøse cancere (2 %), clear cell cancere (1 %), udifferentierede (1 %) og diverse andre sjældne former. Af 1214 diagnosticerede cancere i perioden 1986-88 (2 år) var 53 % i stadium I lavrisiko, 19 % i stadium I højrisko (grad 3 eller ≥ 50 % nedvækst), 9 % havde stadium II tumorer, 5 % havde

radikalt opererede stadium III tumorer og 14 % havde ikke radikalt opererede stadium III og IV sygdom.

4. Ætiologi

Arvelighed

HNPCC (Hereditær non-polyposis colorectal cancer) er forbundet med 60-80 % livstidsrisiko for colorectal cancer og sygdommen er også forbundet med en øget livstidsrisiko for c. corporis uteri. Nogle udenlandske undersøgelser viser en livstidsrisiko op til 60 %⁷. Det danske HNPCC register⁸ angiver at 12 % af alle kvinder med HNPCC udvikler endometriecancer, hvilket er væsentlig lavere end i den udenlandske litteratur. Nyere artikler⁹ tyder desuden på at andre arvelige faktorer kan være af betydning.

Østrogenniveau

Risikoen for endometriecancer er især relateret til et højt eksogent eller endogent betinget østrogenniveau. Overvægtige kvinder, kvinder med PCOs (Poly Cystisk Ovariesyndrom) og diabetikere har en øget risiko for at udvikle sygdommen. Det samme gælder kvinder i længerevarende behandling med østrogen uden gestagen tilskud eller med for lav dosis/for kort varighed/for sjælden administration af gestagen. Den forøgede risiko for kvinder, der tidligere har modtaget østrogen behandling i mere end et år uden gestagen tilskud er 5-10 gange og vedvarer mere end ti år efter behandlingens seponering¹⁰⁻¹².

SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators) og andre østrogenlignende stoffer

Behandling med *tamoxifen* giver næsten samme risikoøgning som ovenfor beskrevet. Sammenlignes endometriecancerraten hos behandlede og ikke behandlede fås en relativ risiko på 2-4¹³. Risikoen er også her proportional med behandlingens længde og persisterer efter behandlingens ophør. Efter 2 års behandling er den relative risiko øget 2-3 gange og risikoen stiger til 7 efter mere end 5 års behandling¹⁴. Hertil kommer at endometriecancer hos tamoxifenbehandlede muligvis er lavere differentieret og af mere malign type end den østrogen relaterede cancer¹⁴⁻¹⁶. Dette er imidlertid fortsat under diskussion, da ikke alle studier finder denne forskel. *Raloxifen* er et derivat af tamoxifen, men store kliniske studier tyder alligevel ikke på en øget risiko for endometrie hyperplasi og cancer ved denne behandling¹⁷. Det samme har man troet var tilfældet med *tibolon*, som er et kunstigt molekyle med østrogen, gestagen og androgen effekt, og som indtil 2005 kun var undersøgt i mindre

eller kortvarige studier. Nyligt publicerede undersøgelser¹⁸ tyder dog på at Tibolon behandling er forbundet med en øget risiko for endometrie-cancer. Denne risiko er højere end for sekvensbehandling med østrogen og gestagen og måske af samme størrelsesorden som den med rent østrogen behandling forbundne risiko. Der er dog fortsat begrænset evidens på området, idet Tibolon kun indgår i få store epidemiologiske studier.

Østrogen-gestagen sekvensbehandling

Man har tidligere ment, at disse kvinder havde samme risiko for endometrie-cancer som baggrundsbefolkningen. Nyere undersøgelser^{10;19;20} tyder imidlertid på at dette ikke er korrekt. Risikoforøgelsen afhænger af behandlingens længde, gestagen type, længden af gestagen fase og gestagen dosis. Patienter i østrogen-gestagen sekvensbehandling med blødning sjældnere end hver måned har af samme grund en yderligere øget risiko, som ligger mellem sekvensbehandlede og ren østrogen behandlede²¹.

Kontinuerlig østrogen-gestagen

Kvinder i behandling med kontinuerlig kombination af østrogen og gestagen har i modsætning til sekvensbehandlede en risiko for endometrie-cancer, som er den samme eller mindre end baggrundsbefolkningens, igen afhængig af gestagen type og dosis^{10;19;22-24} Hvis man udelukkende fokuserer på endometriet, bør langtidshormonbehandling derfor ændres til kontinuerlig kombinationsbehandling få år efter menopausen.

Præmaligne forstadier

Kompleks hyperplasi *uden* atypi udvikler sig over en årrække til endometrie-cancer i ca. 0-10 % af tilfældene²⁵⁻²⁸. Opfølgningen af et sådant fund, afhænger af patientens alder. Hyperplasi uden atypi findes hos 10-12 % af perimenopausale kvinder pga. den relative endogene østrogen-overvægt i perimenopausen, og er et hyppigt fund op til 3-5 år postmenopausalt²⁹. Hyperplasi mere end 5 år efter menopausen og hos unge kvinder er derimod tegn på en patologisk østrogen stimulation af endometriet, og bør give mistanke om en øget risiko for endometrie-cancer. Hyperplasi *uden* atypi regredierer spontant i 56-82 % af tilfældene^{25;27;30;31} og kan derfor følges med kontrol efter 3-6 måneder eller behandles med gestagen. Denne tilstand betragtes ikke som et forstadium til endometrie-cancer.

Ved *atypisk* hyperplasi af simpel eller kompleks type er der i 17-52 % af tilfældene en samtidig ikke diagnosticeret endometrie-cancer³²⁻³⁹, og risikoen for at udvikle cancer er fundet at være fra 9 til 44 % eller endda højere i ældre studier^{25;27;28;30;31}. Kvinder med atypisk

hyperplasi af simpel eller kompleks type bør således behandles, som om de havde endometriecancer.

5. Udredning

Traditionelt har man undersøgt alle kvinder med blødningsforstyrrelser, hvilket har resulteret i et meget stort antal histologiske undersøgelser af endometriet hos kvinder i perimenopausen, hvor blødningsforstyrrelser er hyppige og endometriecancer sjælden. Risikoen for endometriecancer ved postmenopausal blødning hos ubehandlede øges fra under 1 % hos 50 årige kvinder til 10-15 % hos 60-80 årige og til ca. 25 % hos over 80 årige⁴⁰. Udredning med endometriehistologi er således kun meget sjældent indiceret hos kvinder under 40-45 år, mens postmenopausal blødning hos ikke hormon-behandlede kvinder altid indikerer udredning med vaginal ultralydsscanning og evt. endometriesug, hydrosonografi og/eller hysteroskopi ved mistanke om fokale forandringer. Hertil kommer at endometriecancer ikke altid manifesterer sig ved tidlig blødning. I et sektionsmateriale på 50.000 sektioner fandt man således en prævalens af asymptomatisk endometriecancer på 2-3 promille³⁹. I overensstemmelse med dette har en større screenings-undersøgelse af symptomløse kvinder vist en prævalens på 7 promille hos postmenopausale, hvoraf 22 % var i østrogenbehandling⁴¹. Dette kan være medvirkende til, at vi konstant de seneste årtier har diagnosticeret 70 % i stadium I og resten i højere stadier – vi er med andre ord ikke blevet bedre til at diagnosticere endometriecancer de sidste mange årtier.

Blødningsforstyrrelser på hormonbehandling er hyppige – skønsmæssig måske omkring ca. 50 % af behandlede på årsbasis og blødningsmønstre hos hormonbehandlede er ikke relateret til endometriehistologi^{42:43}. Dette resulterer i et stort antal formodentlig unødige endometrieundersøgelser hos kvinder i hormonbehandling. Hvordan disse blødningsforstyrrelser håndteres er i nogen grad afhængig af patientens alder og typen af hormonbehandling (se blødnings guideline, www.dsog.dk).

Diagnose

Diagnosen stilles ved histologisk undersøgelse af endometriet. Materiale til histologisk undersøgelse fås sædvanligvis ved ambulante udsugning fra endometriet (pipelle, vabra med videre) – en undersøgelse som hos de fleste kan foretages uden anæstesi. Der kan også foretages en fraktioneret abrasio eller hysteroskopisk biopsi (www.dsog.dk).

Ultralyd

Der henvises også til DSOG's Ultralydsguideline (blødningsguideline, www.dsog.dk). *Ubehandlede* postmenopausale kvinder med et skarpt afgrænset endometrium under 4 mm har ekstremt sjældent endometriecancer. Endometrietykkelsen hos hormonbehandlede kvinder er derimod mere afhængig af præparat end af histologi⁴⁴. Kvinder i behandling med kontinuerlig kombination af østrogen og gestagen har næsten altid en endometrietykkelse under 4 mm. Hyperplasi såvel som cancer er set hos kvinder i behandling med kontinuerlig kombinations hormonbehandling og med en endometrietykkelse under 4 mm. Ved sekvensbehandling er endometriet ofte over 4 mm og næsten alle kvinder i Tamoxifen behandling har endometrietykkelser på over 5 mm. Mere end 50 % af tamoxifenbehandlede har et endometrium der er tykkere end 8 mm også selvom endometriet ved hysteroskopi eller biopsi viser sig at være atrofisk⁴⁵⁻⁴⁷.

Den skarpe afgrænsning er vigtig i alle tilfælde. Hvis afgrænsningen ikke med sikkerhed kan afgøres er der indikation for histologisk undersøgelse. Ved Doppler undersøgelse kan ses tumorkar, men denne undersøgelse er fortsat på eksperimentel basis.

Kvaliteten af de forskellige undersøgelsesmetoder

Abrasio blev introduceret af Recamier i 1850 og har i mange år været den primære metode til endometriecancer diagnostik. Imidlertid fås ved abrasio væv fra mindre end halvdelen af uterinkaviteten og falsk negative undersøgelser er beskrevet hos op til 20 %⁴⁸. Især fokale forandringer i polypper diagnosticeres ofte ikke ved abrasio⁴⁹. Risikoen ved metoden inkluderer perforation, blødning, infektion og anæstesi komplikationer.

Ambulant endometriesug er i flere undersøgelser^{46;50} vist mindst lige så effektivt som abrasio, men fortsat med falsk negative undersøgelser⁴⁸ og samme komplikationer som abrasio bortset fra anæstesi komplikationerne. Til gengæld er indgrebet forbundet med nogen smerte for patienten.

Hysteroskopi er af flere forfattere beskrevet som "gold standard" blandt undersøgelsesmetoderne, men heller ikke denne metode er sufficient uden biopsier⁴⁹. En kombination af enten hydrosonografi eller hysteroskopi og endometriehistologi sikrer imidlertid i meget høj grad at heller ikke cancere i polypper overses.

Screening

Generel screening og screening kun baseret på alder er ikke indiceret og ikke omkostnings-effektivt pga. af sygdommens ringe udbredelse og relativt gode prognose. Selvom generel screening ikke er omkostnings effektivt, kan screening af kvinder i langtidsbehandling med

østrogen eller med Tamoxifen (5 år eller mere) samt kvinder med genetisk disposition måske retfærdiggøres.

6. Visitation

Visitationen foretages på baggrund af resultatet af en præoperativ vaginal ultralydsscanning kombineret med en endometriediagnostik (vabra, pipelle, fraktioneret abrasio etc.). Den præoperative udredning omfatter derudover et røntgen af thorax og ved sarkomer en MR scanning af abdomen og det lille bækken samt en CT scanning af thorax. I tråd med sundhedsstyrelsens anbefalinger foreslås følgende visitation:

- Endometriecancer stadium I, grad 1-2 med en myometrienedvækst på <50 % centraliseres til én gynækologisk afdeling i hvert amt.
- Kvinder med endometriecancer henvises til en af de 5 gyn-onkologiske enheder, såfremt der er tale om:
 - Stadium I, grad 3.
 - Stadium II eller højere.
 - Clearcell adenocarcinom, serøst adenocarcinom, udifferentieret carcinom, sarkom og blandingstumorer.
- Ved dyb nedvækst i myometriet (uanset grad) er der høj risiko for lymfeknudemetastaser på operationstidspunktet. Det er imidlertid vanskeligt at identificere disse patienter præoperativt, hvorfor de i øjeblikket ikke kan centraliseres.

7. Patologisk-anatomisk procedure for carcinomer og carcinosarkomer

Formål

Den patoanatomiske procedure skal opfylde klinikernes krav med henblik på diagnostisk stadieinddeling og behandling. Formålet er at opnå en postkirurgisk og histopatologisk klassifikation. Derudover skal undersøgelsen fastlægge prognostiske faktorer, først og fremmest tumortype, malignitetsgrad og dybdeindvækst i myometriet.

Corpus abrasio/vabrasio

Makroskopisk procedure.

Hele materialet indstøbes i et passende antal klodser.

Mikroskopisk procedure.

Hyperplasi: Klassificeres efter WHO 2003.

Tumor: Klassificeres efter WHO 2003, såfremt der er nok tumorvæv tilstede. Specielt bør en højmaligntumortype/tumorundertype, som serøs og udifferentieret carcinom samt clearcell adenocarcinom angives uanset hvor lille den procentmæssige andel er. Endometrioid adenocarcinomer og varianter heraf skal graderes, såfremt mængden af tumorvæv tillader dette. Skønnet vedr. graden skal kun angives i selve mikroskopibeskrivelsen og ikke anføres i diagnosen. Den endelige grad angives først i diagnosen efter den samlede vurdering af abrasio- materiale og tumorrest i hysterektomi præparatet.

Operationspræparater

Makroskopisk procedure

Hvis uterus modtages ufikseret, peroperativt til vurdering af myometrieinvasionsdybden mhp. evt. lymfeknudedissektion, afskrælles parametrierne først (så man undgår tumorforurening) og lægges i separate kapsler. Uterus måles og åbnes derefter ved opklipping i siderne. Til vurdering af invasionsdybden lægges der 1 snit gennem tumor, vinkelret på myometriet. Efter vurdering fikseres uterus som vanligt til senere udskæring. For at bevare orienteringen bør man tilstræbe kun at lægge et snit gennem tumor.

Udskæringsproceduren tilrettelægges således, at den giver svar på følgende forhold:

- A. Tumortype og histologisk malignitetsgrad
- B. Tumorindvækst i myometriet
- C. Nedvækst i cervix
- D. Tumorspredning til parametrier og/eller serosa.
- E. Metastaser til adnexa og/eller andre lokalisationer.

Uterus udmåles i tre dimensioner.

Er der ved operationen fjernet lymfeknuder mhp. stadieinddeling, kan muligheden for påvisning af størst muligt antal lymfeknuder øges ved fiksering i GEWF-fixativ⁵⁰. Antallet af lymfeknuder anføres, og hver lymfeknude instøbes in toto, større lymfeknuder evt. fordelt i flere kapsler.

Minimumsudskæring. Følgende anbefales:

1. Parametrier.
2. Vagina, hvis til stede.
3. Ostium internum cervicis uteri.
4. Sagittale/længdesnit fra cervix.

5. Tumorsnit. Ved tumor ud i uterinhjørnerne tages altid snit herfra, idet invasionsdybden i myometriet ofte er vanskeligt at afgøre makroskopisk. Tilsvarende gælder for istmusområdet.
6. Ikke tumorinfiltreret endometrium.
7. Fokale forandringer.
8. Tubae og ovarier.

Ad 1: Parametriet er det helt uterusnære, karholdige stroma, der er lokaliseret svarende til uterusrandene fra ligamentum rotundum til proximale del af cervix. Parametriet afskrælles og deles op i 1-3 blokke afhængigt af behov. Det er ikke meningen, at hele parametriet skal indstøbes, men malignitetssuspekterede områder skal medtages.

Parametriesnit udtages før udskæringen af den øvrige del af uterus.

Højre og venstre parametrium indstøbes i separate kapsler.

Ad 3: Fuldt tværsnit af cervix svarende til ostium internum, som er det snævraste sted mellem cavum uteri og canalis cervicis. Dette sted er lokaliseret i isthmus-området, og slimhinden kan dels være endocervical, dels isthmusslimhinde og dels en blanding af de to typer slimhinde. Snittet deles evt. op i flere.

Ad 4: Ved makroskopisk normal cervix og portio udtages portio-cervixsnit kl. 12 og 6.

Hvis der er makroskopisk påviselig tumoredvækst i cervix tages også sagittale/længdesnit fra hele det tumorinfiltrerede område omfattende portios resektionsrand og laterale rand med paracervikale væv. Snittene skal nå op til ostium internum og deles om nødvendigt op i flere.

Ved invasion i cervix svarende til ostium internum og/eller cervix distalt for ostium internum registreres det hvorvidt det alene drejer sig om kirtelinvolvering eller om der også foreligger stromal invasion (jf. FIGO-klassifikation 1988).

Ad 5:

Tumorstørrelse.

Det angives om tumor er lokaliseret, multifokal eller diffus, og tumorens største diameter anføres kun ved lokaliseret tumor. Hvis der ikke kan påvises resttumor, eller hvis der i abrasio-/vabrasio materialet kun er fundet atypisk hyperplasi, indstøbes hele endometriet med en passende bræmme af tilgrænsende myometrium.

Tumorindvækst.

Den dybeste myometrieindvækst vurderes primært makroskopisk. Den makroskopisk vurderede afstand i mm til serosa konfirmeres eller justeres herefter mikroskopisk ved at

afmærke den perifere tumorbegrænsning på det mikroskopiske præparat og derefter måle afstanden fra mærket til myometriudsidet. Tumorindvæksten skønnes nu på baggrund af det tilgrænsende eller kongruente, normale myometries tykkelse.

Tumorforekomst i kar profund for dybeste indvækststed regnes ikke med i dette mål.

Totalsnit gennem tumor og hele myometriet inklusive serosa svarende til makroskopisk dybeste indvækst delt op i det nødvendige antal blokke.

Af hensyn til påvisning af evt. undertyper, anbefales det, at indstøbe hele tumor hvis den er under 2 cm i største udstrækning. Ved større tumorer bør som hovedregel udtages 2 snit pr. cm af tumors maksimale diameter, dog modificeret efter heterogenicitet. Hvis der i et eller flere snit findes små foci af clear cell carcinom, serøst carcinom eller udifferentieret carcinom, bør der indstøbes yderligere væv med henblik på mere nøjagtig vurdering af, hvor stor % vis del af tumor, der udgøres af denne komponent. Ad 6: Der udtages et snit af – om muligt – ikke tumorinfiltreret endometrium.

Ad 7+8: Antallet af snit må rette sig efter, hvad man finder ved den makroskopiske undersøgelse. Er der ingen suspekterede områder, er minimumsproceduren at tage et snit fra tuba og et fra ovariet.

Mikroskopisk procedure

Klassifikation. Tumortypen klassificeres efter WHO 2003 og som baggrund for den histologiske vurdering af tumortype og malignitetsgrad anvendes *alt udtaget tumorvæv* (både materialet fra abrasio/vabrasio/pipelle og tumorvæv fra den primære operation).

Tumortype. Ved angivelse af tumortype anføres den dominerende type først.

Mængden af de forskellige histologyper angives procentuelt og alle carcinomtyper kodes. Undertype(r) angives såfremt disse udgør mere end 10 % af det samlede tumorvæv. Er undertypen serøst carcinom, clear cell carcinom eller udifferentieret/småcellet carcinom angives procenten også, selvom den er under 10 %, da et sådant fund kan have prognostisk betydning.

Den planocellulære komponent skal udgøre minimum 10 % af et endometrioidt carcinom for at tumor kan klassificeres som endometrioidt carcinom med planocellulær uddifferentiering.

Anden malign epitelial tumortype omfatter: Carcinosarkom og sjældne carcinomtyper som verrukøst carcinom, neuroendokrint carcinom, kæmpecellecarcinom, adenoid cystisk carcinom, mesonefrisk adenocarcinom, transitionalcellecarcinom, hepatoidt adenocarcinom og signetringcellecarcinom.

Tumordinfiltration i adenomyosefoci skal ikke medregnes som myometrievinvasion så længe, der ikke er carcinominfiltration i selve myometriet. Er der tumordinfiltration i myometriet fra adenocarcinomfocus i adenomyose måles dybden fra det pågældende adenomyosefocus til dybeste infiltrationssted, og dette mål sammenholdes med den totale myometrietykkelse. Det er underordnet, om det pågældende focus ligger i den kavitetsnære halvdel af myometriet eller i den perifere halvdel, og afstanden fra uterinkavitets lumen til det pågældende invasionsfocus, skal ikke måles.

Karinvasion Kun tumorinvasion i blodkar/lymfekar udenfor tumor registreres som karinvasion.

Lymfeknudemetastaser: Totalt antal lymfeknuder og antal lymfeknuder med metastase samt evt. perinodal vækst angives.

Gradering

Det er kun den dominerende komponent, der skal graderes

Det endometrioid adenocarcinom graderes efter WHO-retningslinjer, der er de samme som FIGO's.

Grad 1 (højt differentieret) højst 5 % ikke-plano, ikke-morular, solid tumorvækst.

Grad 2 (middelhøjt differentieret) 6-50 % ikke-plano, ikke-morular, solid tumorvækst.

Grad 3 (lavt differentieret) mere end 50 % ikke-plano, ikke-morular, solid tumorvækst.

Differentieringsgraden hæves med 1, hvis den nukleære atypi svarer til grad 3 i hovedparten af de neoplastiske celler i arkitekturelle grad 1- og grad 2-tumorer.

Nukleær atypigrad 1: Ensartede, runde til ovale kerner med ensartet kromatin og uanseelige nukleoler.

Nukleær atypigrad 2: Irregulære, ovale kerner med uregelmæssig kromatin og nukleoler af moderat størrelse.

Nukleær atypigrad 3: Store, pleomorfe kerner med grov kromatin og store, irregulære nukleoler.

Sekretorisk, cilieret og mucinøst adenocarcinom samt den adenomatøse komponent i adenocarcinom med pladeepiteldifferentiering graderes som det endometrioid adenocarcinom jf. ovenfor.

Ved carcinosarkom anføres om sarcomkomponenten er homolog eller heterolog. Hvis man skønner det muligt, kan man typebestemme og gradere carcinomkomponenten.

Clear cell carcinom, det serøse adenocarcinom og det rent planocellulære carcinom graderes om muligt cytologisk.

8. Stadietinddeling

Endometriecancer (carcinomer og carcinosarkomer) stadietinddeles i henhold til FIGO (www.figo.com) og er detaljeret beskrevet af Creasman et al⁵¹. Vurdering af peritonealvæske (ascites eller skyllevæske) indgår i FIGO stadium. Et røntgenbillede af thorax bør indgå som en rutinemæssig del af stadietinddelingen. En udførlig oversættelse mellem FIGO og TNM systemet findes på www.dsog.dk.

DEMCA risikostratificering af FIGO stadium I

Lavrisiko Stadium I, grad 1-2 med myometrienedvækst på < 50 %

Mellemrisiko Stadium I, grad 3 med nedvækst i myometriet på <50 %.

Stadium 1, grad 1+2 med nedvækst i myometriet på \geq 50 %

Højrisiko Stadium I, grad 3 og en nedvækst i myometriet på \geq 50 % eller

clearcell carcinom, serøst og udifferentieret carcinom, uafhængigt af invasionsdybden, ifald denne komponent udgør > 10 % af tumorvævet,.

Anden risikostratificering er foreslået på baggrund af myometrieinvasion delt i tertiler⁵².

9. Behandling

Kirurgi

Total abdominal hysterektomi

Den primære kirurgiske behandling af kvinder med endometriecancer har igennem mange år bestået af en total abdominal hysterektomi (TAH) og bilateral salpingo-ooforektomi (BSO). Denne behandling hviler på et empirisk grundlag. For at kunne foretage en nøjagtig stadieinddeling udføres peritoneal skylning ved indledningen af operationen og skyllevæsken sendes til cytologisk undersøgelse. Der bør desuden foretages palpation af lymfeknuderne i det lille bækken samt para-aortalt. Uterus bør fjernes i eet stykke for at undgå spredning af cancerceller til peritonealkaviteten ligesom supravaginal hysterektomi må anses for kontraindiceret.

Total abdominal hysterektomi og bilateral salpingo-ooforektomi er den gyldne standard i den primære behandling af kvinder med endometriecancer.

Laparoskopisk assisteret vaginal hysterektomi

Fordele og ulemper ved laparoskopisk assisteret vaginal hysterektomi (LAVH) er udførligt behandlet i ”Referenceprogram for hysterektomi på benign indikation” (http://www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/SfR/Introduktion/Hysterektomi.aspx) og vil ikke blive yderligere omtalt her. Der er publiceret en randomiseret undersøgelse⁵³, hvor 70 patienter med FIGO stadium I-III endometriecancer blev allokeret til LAVH eller TAH. Der blev foretaget lymfeknude dissektion hos henholdsvis 25 og 24 af patienterne. Overlevelsen var den samme i de to grupper, men pga. et lille antal patienter og en forholdsvis kort observationstid er undersøgelsens resultat ikke konklusiv. Derudover er der publiceret ca. 80 artikler omhandlende anvendelsen af LAVH til behandling og stadieinddeling af endometriecancer. Kun få af undersøgelse⁵³⁻⁵⁷ angiver overlevelse og ingen af studierne har en antal patienter nok til at drage endelige konklusioner vedrørende TAHs og LAVHs indflydelse på overlevelsen. Det er usikkert, hvorvidt manipulationen af uterus under den laparoskopiske procedure giver anledning til et øget antal recidiver i vaginaltoppen^{58;59}. Anvendelse af intrauterine manipulatorer giver en øget frekvens af cancerceller i den peritoneale skyllevæske^{60;61}, men den kliniske relevans af dette er ukendt. Portmetastaser (implantationsmetastaser) er beskrevet som et sjældent fænomen⁶²⁻⁶⁵.

Anvendelse af LAVH som alternativ til TAH i behandling og stadieinddeling af kvinder med endometriecancer bør indtil der foreligger yderligere information vedrørende den recidivfri overlevelse og den total overlevelse kun udføres som led i en protokolleret undersøgelse.

Vaginal hysterektomi

Intraabdominal palpation per vaginam er ikke mulig, og en vaginal hysterektomi (VH) kombineret med BSO bør derfor kun udføres såfremt, der er relativ/absolut kontraindikation imod abdominal hysterektomi. VH kan imidlertid kombineres med en laparoskopisk inspektion af abdomen og lymfeknudefjernelse⁶⁶, men litteraturen er sparsom og tillader ingen konklusion.

Vaginal hysterektomi kombineret med BSO bør kun udføres, såfremt der er relativ eller absolut kontraindikation imod et abdominalt indgreb.

Lymfeknudedissektion

Lymfeknudedissektionen udføres ved at fjerne fedtvæv og lymfeknuder beliggende omkring vasa iliaca communis, iliaca interna og externa samt i fossa obturatorii. Indgrebet kan være mere eller mindre ekstensivt, og der er ikke enighed om definitionen af begreberne lymfeknudebiopsi, sampling, lymfeknude exairese, ekstensiv kirurgisk stadieinddeling etc.

Formål. At vurdere tumors udbredelse så nøjagtigt som muligt med henblik på at allokere patienten til enten kontrol eller behandling (f.eks. kemoterapi og/eller stråleterapi). En registrering af lymfeknudestatus i det lille bækken og para aortalt samt undersøgelse af skyllevæske fra abdomen indgår i FIGO's klassifikation af endometriecancer.

Det er uafklaret om lymfeknudedissektion i sig selv er en behandling, og det er ikke vist i randomiserede undersøgelser at fjernelse af lymfeknuderne i det lille bækken eller para aortalt influerer på overlevelsen. Det er vist i retrospektive undersøgelser, at lymfeknudesampling hos kvinder med højrisiko sygdom øger overlevelsen⁶⁷⁻⁶⁹

Baggrund. Det er vist, at risikoen for lymfeknudemetastaser er relateret til invasionsdybden i myometriet samt tumors differentieringsgrad (Tabel 1) samt tumorer med indhold af serøst karcinom, clearcell og udifferentieret karcinom. Det er ligeledes vist, at risikoen for para-aortale lymfeknudemetastaser er lav (1-9 %) ^{52;70;71}, såfremt der ikke er metastaser til lymfeknuderne i det lille bækken. Ved en gennemgang af litteraturen fandt Orr⁷², at ekstensiv kirurgisk staging af tilsyneladende stadium 1 tumorer diagnosticerede ekstrauterin sygdom i 23 % af tilfældene. Det fremgår af Tabel 1, at risikoen for lymfeknudemetastaser i lavrisikogruppen (grad 1-3 tumorer med $\leq 1/3$ myometrienedvækst) er lav (3-9 %), hvorimod

risikoen for lymfeknudemetastaser blandt tumorer der invaderer myometriets yderste 1/3 er høj (11-34 %).

Vurderet ud fra Tabel 1 skulle ca. 2/3 af kvinderne i DEMCA's højrisikogruppe ikke have lymfeknudemetastaser. Det kan også ses, at kvinder med en relativ høj risiko for at have lymfeknudemetastaser ikke tilbydes postoperativ terapi. Det gælder patienter med:

- grad 1-2 tumorer der invaderer ≥ 50 % ned i myometriet
- grad 3 tumorer der invaderer < 50 % ned i myometriet

Morbiditet. Operationstiden forlænges, når der udføres lymfeknudedissektion, men der synes ikke at være signifikant øget risiko for blodtransfusion, febrilia, infektion eller thromboemboli⁷².

Den nuværende behandlingsstrategi, hvor der ikke foretages lymfeknudestaging, bevirker både en underbehandling og en overbehandling.

Det er uafklaret, om lymfeknudedissektion i sig selv medfører bedre overlevelse, men dissektionen giver en mere nøjagtig stadeinddeling og dermed en bedre mulighed for at allokere patienten til adjuverende behandling.

Tabel 1. Lymfeknudemetastaser i relation til myometrieinvasion og differentieringsgrad.

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

Alle tal er i pct.

Reference: Creasman et al⁵²

Kirurgiske retningslinier for kvinder med formodet FIGO stadium I tumorer

- TAH + BSO og skyllevæske fra abdomen.
- Kvinder med grad 3 tumorer og/eller en nedvækst i myometriet på ≥ 50 % samt tumorer med indhold af serøst carcinom, clearcell carcinom eller udifferentieret carcinom uanset invasionsdybde, skal have foretaget fjernelse af lymfeknuderne langs iliaca interna, iliaca externa samt iliaca communis og i

fossa obturatoria. Invasionsdybden i myometriet er i praksis umulig at vurdere præoperativt. Invasionsdybden vurderes derfor peroperativt af en patolog⁷³⁻⁷⁵.

- Der skal peroperativt foretages palpation af lymfeknuderne langs med aorta og forstørrede lymfeknuder fjernes. Hvis det planlægges at bestråle kvinden para-aortalt, mærkes den mest kranielt beliggende lymfeknude med røntgenfast materiale (f.eks. metalclips) af hensyn til targetdefinition ved strålebehandling.
- Hvis der peroperativt diagnosticeres lymfeknudemetastaser (frysemikroskopi), bør der foretages TAH+BSO samt fjernelse af alle makroskopisk forstørrede lymfeknuder.
- Kvinder, som ikke skønnes at kunne tåle lymfeknudefjernelse, eller hvor det anses for teknisk umuligt, samt kvinder, som ikke ønsker at få indgrebet udført, behandles i henhold til retningslinier beskrevet under strålebehandling.

Specielle forhold

- Clearcell adenocarcinomer samt udifferentierede og serøse carcinomer. Kvinder med disse undertyper af endometriecancer har en betydelig lavere forventet overlevelse end kvinder med endometrioide carcinomer⁷⁶. Flere forfattere⁷⁶ angiver, at clearcell adenocarcinomer samt udifferentierede og serøse carcinomer klinisk opfører sig som ovariecancer, og såfremt den histologiske diagnose er kendt præoperativt, bør der med henblik på stadieinddeling, ud over ovenstående retningslinie, også foretages omentectomi. Hvis den histologiske diagnose først stilles postoperativt, er der ikke evidens for reoperation mhp. omentectomi.
- FIGO stadium II tumorer. Stadium II tumorer er sjældne, og det vides ofte ikke præoperativt, om tumoren er vokset ned i cervix. Den publicerede litteratur⁷⁷ er yderst sparsom med inhomogene patientgrupper, hvor der ikke er taget hensyn til, om patienten havde en IIa eller IIb tumor. Der synes at være 2 ligeværdige behandlingsmodaliteter:
 - Radikal hysterektomi + BSO med fjernelse af lymfeknuderne langs iliacaca karrene og i fossa obtoratoria.
 - Almindelig TAH + BSO med efterfølgende ekstern strålebehandling.

Udover de citerede artikler henvises også til følgende oversigtsartikler^{78;79}.

Hormonbehandling (HT) efter operation

Kasuistiske og mindre ukontrollerede studier tyder på, man godt kan behandle kvinder med svære klimakterielle symptomer med HT. Der foreligger ingen store randomiserede undersøgelser, og der er ikke enighed om, hvorvidt man bør behandle med rent østrogen eller om kontinuerlig kombineret østrogen-gestagen bør foretrækkes.

NIH (National Institute of Health) startede i 1997 et dobbeltblindet studie, hvor godt 2000 kvinder med endometriecancer blev randomiseret til placebo eller konjugeret østrogen i kontinuerlig kombination med MPA (medroxyprogesteronacetat). Kombinationen er den samme, som blev brugt i WHI og HERS studierne. Studiet blev lukket præmaturt efter resultaterne blev offentliggjort fra HERS og WHI (personlig kommunikation). På baggrund af den foreliggende litteratur, findes det imidlertid forsvarligt at behandle kvinder, der er radikalt opereret for stadium I cancer med HT. Teoretisk må man foretrække en kontinuerlig kombination af østrogen og gestagen til disse patienter.

Strålebehandling

Præoperativ strålebehandling

Der foreligger ikke prospektive data præoperativ strålebehandling. En retrospektiv undersøgelse af præoperativ strålebehandling af 170 patienter med stadium I og II opgav en 5-års sygdomsfri overlevelse på 82 %⁸⁰.

Postoperativ adjuverende ekstern strålebehandling

Stadium I

Patienter med stadium I endometriecarcinom behandlet med TAH-BSO og postoperativ strålebehandling har en total 5-års overlevelse på 80-90 %. Den cancer relaterede overlevelse er 90-95 % og locoregional recidiv hyppigheden er på 4-8 %⁸¹⁻⁸⁵. Straughn et al. viste en 5-års cancer relateret overlevelse på 93 % og en total overlevelse på 98 % i en retrospektiv undersøgelse af 613 patienter i stadium I med alle histologigrader og grad af nedvækst medtaget (fraset serøse og clearcell carcinomer) behandlet med TAH + BSO + pelvin og paraaortal lymfeknudedissektion⁸⁶⁻⁸⁸.

I Danmark har man traditionelt anvendt postoperativ strålebehandling til udvalgte patienter med endometriecancer. Det er vist at ekstern strålebehandling mod det lille bækken reducerer recidiver i vagina og pelvis, men behandlingen ændrer ikke den forventede 5-års overlevelse (stråleterapi: 89 % vs. ingen beh.: 91 %)^{81;89}. Flere studier har vist, at kvinder med stadium

Ic, grad 3 har væsentlig højere lokal recidiv frekvens på op til 20 %^{52;90;91}. I PORTEC studiet registrerede man patienter med stadium Ic, grad 3, og gav ekstern strålebehandling på grund af viden om høj recidivrisiko. Registreringen viste, at der er øget risiko for tidlig spredning og endometriecarcinom relateret død, hvorfor forfatterne anbefaler udvikling af nye strategier for adjuverende behandlingstilbud til denne patientgruppe⁹².

På baggrund af disse erfaringer og DEMCA 9801⁶ har man i Danmark siden 1998 anbefalet at reservere ekstern strålebehandling til patienter med grad 3 carcinom og ≥ 50 % myometriedvækst eller, uafhængig af invasionsdybde, hvis tumor har komponent af clearcell adenocarcinom, serøst adenocarcinom og udifferentieret carcinom.

Stadium II og III

Evidensen for behandling af patienter med endometriecancer stadium II og III er baseret på retrospektive opgørelser. I en analyse af 203 patienter med stadium II endometriecarcinom blev 165 opereret med enten simpel eller radikal TAH + BSO + lymfeknudedissektion. Femårs overlevelse var 79 % og 94 % efter hhv. simpel og radikal TAH. I gruppen der fik postoperativ adjuverende strålebehandling var 5-års overlevelsen 80 %^{93;94}. Patienter med para-aortal lymfeknudeinvolvering kan opnå 60-72 % sandsynlighed for langtidsoverlevelse ved behandling med postoperativ ekstern strålebehandling⁹⁵⁻⁹⁸.

Medbestråling af para-aortale lymfeknuder

Der foreligger endnu for få data til at kunne vurdere den terapeutiske effekt ved medbestråling af de para-aortale lymfeknuder. Behandlingen kan medføre alvorlige bivirkninger men en enkelt retrospektiv undersøgelse har vist en recidivfri overlevelse på 53 %, 18-55 mdr. efter behandlingen⁹⁹. Effekten af helabdominal RT versus kemoterapi undersøges aktuelt i GOG 122.

Brachyterapi

Der foreligger ingen prospektive data vedrørende effekten af adjuverende brachyterapi, men der henvises til en oversigtsartikel¹⁰⁰. To retrospektive studier med hhv. 550 patienter i stadium I og 173 patienter i stadium I og II konkluderede, at tillæg af brachyterapi til ekstern strålebehandling ikke gav bedre lokal kontrol eller overlevelse, men øget morbiditet^{101;102}.

Strålebehandling af medicinsk inoperable patienter

Chao et al rapporterede en sygdomsfri overlevelse på 84 % i en retrospektiv opgørelse af 101 patienter behandlet i perioden 1960 til 1990, hvor man benyttede hhv. intracavitær strålebehandling hhv. intracavitær kombineret og ekstern strålebehandling¹⁰³.

Behandling af locoregionale recidiver

Recidiv i vagina, parametrier eller på bækkenvæggen efter kirurgi alene er tilgængelige for kurativt intenderet strålebehandling evt. forudgået af tumor debulking. Isolerede vaginale recidiver kan behandles med brachyterapi alene evt. kombineret med ekstern strålebehandling. Der opnås tumorkontrol hos >70 % med recidiv udelukkende i vagina¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. Adjuverende strålebehandling udelukker ikke muligheden for yderligere strålebehandling ved recidiv, men overlevelsen er generelt dårligere¹⁰⁷⁻¹¹⁰ og der er risiko for strålesequelae med bl.a. vaginal nekrose og proctitis¹¹¹⁻¹¹³. På mere eksperimentel basis bør patienter med bækkenvægsrecidiver vurderes mhp. interstitiel strålebehandling.

Konkommitant kemo-strålebehandling

Der foreligger enkelte feasibility studier, men endnu ingen solide data vedrørende effekten af konkommitant kemo-strålebehandling.

Target og dosis ved ekstern postoperativ adjuverende strålebehandling (EBRT)

Traditionelt har man i Danmark anvendt 46-50 Gy over 23 - 28 fraktioner, 5 fraktioner pr uge til postoperativ strålebehandling af endometriecancer. Target er tumorlejet, de øverste 2/3 af vagina og samtlige lymfeknudestationer i det lille bækken til niveau med promontoriet. Der anvendes opponerende AP-PA-felter, 4-feltsteknik eller CT- baseret dosisplanlægning. Target kan udvides til at inkludere de retroperitoneale lymfeknuder til L1-L2 niveau ved metastasering til iliaca communis eller det para-aortiske område. Ved anvendelse af 3D CT baseret dosisplanlægning anbefales en snittykkelsen på CT skanningen på maksimal 5 mm samt anvendelse af både peroral og intravenøs kontrast. Ved restsygdom i vaginaltoppen bør dette om muligt markeres med sølvstifter eller metal clips. Fiksering bør som et minimum omfatte knæpude for at sikre reproducerbar lejring, oftest rygleje. For at minimere intern bevægelighed bør blære og rektum tømmes forud for både CT skanning og strålebehandling.

Target volumen definitioner bør følge ICRU's rekommandationer:

- GTV (Gross Tumor Volume) (*oftest ikke tilstede ved postop adjuv. beh.*).
- CTV (Clinical Target Volume) = GTV + mikroskopisk tumor udbredning/subklinisk sygdom.
- ITV (Internal Target Volume) = CTV + intern margen for at kompensere for intern bevægelse.
- PTV (Planning target Volume) = ITV + opsætningsmargen.

T-target (tumor-bed)

Definition af CTV-T er valgfri og kun relevant i de tilfælde, hvor dosis øges til tumor bed på grund af snæver margen til parametrier og/eller vagina.

- CTV-T: Vaginaltoppen og/eller præoperativ tumor udbredning baseret på gynækologisk undersøgelse og CT eller MR-sanning. Alternativt kan CTV-T defineres som den øverste 1/3 af vagina og efterladte parametrium/arvæv.
- ITV-T: CTV-T + 0.0 cm i alle retninger.
- PTV-T: ITV-T + 0.5 cm I alle retninger.

P-target (pelvine lymfeknuder, vagina og parametrier)

Elektiv bestråling af vagina, parametrier og alle pelvine lymfeknuder.

- CTV-P: For patienter med positive pelvine lymfeknuder og invasion i parametriet er den kraniele grænse 1 cm under mellemrummet mellem L4 og L5. Den kraniele grænse er promontorium hos patienter uden identificerbare patologiske lymfeknuder. Den kaudale grænse (vagina) er minimum 2 cm under vaginaltoppen eller den proksimale 2/3 af vaginalrøret. De ventrale og laterale grænser defineres af iliaca karrene med en margen på 0,5-2 cm i det løse bindevæv, som beskrevet af Chao and Lin^{114;115}. Iliaca eksterna karrene inkluderes fra acetabulum. Den muskulære begrænsning af bækkenet fraset fossa ischio-rectalis definerer den dorso-kaudale grænse. Hvis CTV-T er defineret skal den altid være fuldt indeholdt i CTV-P.
- ITV-P: CTV-P + 0,0 cm
- PTV-P: ITV-P + 0,5 cm i alle retninger. En større opsætningsmargen lateralt anbefales ved overvægtige patienter.

Dosis, fraktionering og "samlet behandlingstid" ved EBRT

Strålebehandling gives med 5 fraktioner per uge og en dosis per fraktion på 1,8-2,0 Gy. Ikke intenderet dosis variation skal være mindre end +/- 5 % in 98 % af PTV.

Den tilstræbte maksimale behandlingstid er 6 uger. To daglige EBRT fraktioner med minimum 6 timers interval bør anvendes ved kompensation for ikke planlagte pauser. Den kumulative dosis af EBRT bør ikke overskride 12 Gy per uge for at undgå senskede af risikoorganer.

T-target (tumor-bed)

- 50 Gy over 25-28 fraktioner^{116;116}.

P-target (pelvine lymfeknuder og vagina)

- 45 Gy over 25 fraktioner^{117;117}.

Teknik for EBRT

- Iso-centrisk teknik, normalt en kombination af boks teknikker.
- Ingen standard felter. Beam shaping bør være individualiseret efter target definitionerne. MLC anbefales.
- Hvor relevant skal felter, der bruges til at dække PTV-T sættes uden margen for penumbra, da PTV-T er inkluderet i PTV-P.
- Blære og rektum bør tømmes før strålebehandling med mindre blære og rektum volumina kontrolleres med andre metoder.

Dosis af postoperativ adjuverende EBRT anbefales at være 50 Gy på 25-28 fraktioner. Såfremt resektionsranden ikke er fri, anbefales det, at der gives simultan boost, hvorved dosis til tumorlejet (parametrier og/eller øverste 1/3 af vagina) løftes til 60 Gy på 25-30 fraktioner. Tilsvarende kan man overveje boost af lymfeknudestationer, hvor der er fjernet metastaser. Ved manglende radikalitet svarende til vaginaltoppen kan man supplere med intrakavitær vaginal brachyterapi (BT). Der er ingen konsensus om, hvorledes vaginal BT, bør administreres. Det foreslås, at BT gives med cylinderapplikator til øverste 1/3 af vagina. BT gives efter EBRT med tidsmæssige afstand på 1 uge. Såfremt der anvendes flere fraktioner af BT bør disse også være indbyrdes tidsmæssigt adskilt med 1 uge. BT doseres til applikatoroverfladen. Den kumulative fysiske dosis til den vaginale mucosa af EBRT og BT (dosishastighed 0,5-0,7 Gy/h) bør være omkring 75-80 Gy¹¹⁸. Maksimal dosis til blære og rektum skal som minimum beregnes på basis af ortogonale røntgenoptagelser og holdes under henholdsvis 78 Gy og 72 Gy beregnet i EQD₂¹¹⁹.

Kemoterapi

Adjuverende kemoterapi

Der foreligger ikke kontrollerede undersøgelser, som belyser effekten af adjuverende kemoterapi efter operation og/eller strålebehandling af endometriecancer. I øjeblikket pågår 2 studier, et i NSGO-regi i samarbejde med EORTC, et andet i GOG regi.

Kemoterapi af avanceret eller recidiverende endometriecancer

Der foreligger mange fase II undersøgelser af kemoterapi ved avanceret endometriecancer både som enkeltstof og i kombination. Flere 2-3 stof kombinationer giver responsrater op til 70 %.^{120-123;123;124;124-130}

Konklusion. Adjuverende kemoterapi kan ikke anbefales som standardbehandling til endometriecancer. Til patienter med avanceret sygdom anbefales Taxol + Carboplatin i samme regime, som ved ovariecancer. Det er uafklaret, om kemoterapi er bedre end behandling med gestagen og om patienter med højt differentierede tumorer bør have behandling med gestagen før eventuel kemoterapi.

Hormonbehandling

Primær behandling

Primær gestagenbehandling til yngre kvinder er beskrevet kasuistisk i mindre kontrollerede undersøgelser. Efterfølgende konception er beskrevet¹²⁰.

Adjuverende behandling

I en metaanalyse fandtes ingen effekt ved randomisering mellem adjuverende gestagen versus ingen efterbehandling efter primær kirurgi og strålebehandling¹²².

Behandling af avanceret, metastaserende eller recidiverende endometriecancer

Gestagen. I en undersøgelse af 299 patienter randomiseret til medroxyprogesteronacetat (MPA, Provera) 200 mg/dag eller 1000 mg/dag fandtes ingen forskel i effekt, tid til progression (TTP) eller overlevelse. Responsraten var hhv. 25 % og 16 %, TTP var 3,2 mdr. og 2,5 mdr. og overlevelsen var 11 og 7 mdr. Kvinder under 60 år responderede bedre end ældre, og jo højere differentierede, des bedre responsrate¹²³.

Tamoxifen, aromatasehæmmere og LHRH agonister. Der foreligger få undersøgelser og generelt lave responsrater¹²⁵⁻¹²⁹.

Konklusion. Konservativ behandling med gestagen kan ikke anbefales generelt, men kan overvejes hos patienter med højt differentieret endometriecancer, hvor operation er kontraindiceret, eller patienten ikke ønsker operation. Der er ikke dokumenteret effekt af adjuverende behandling med gestagen. Der er en responsrate på omkring 20 % ved gestagenbehandling af avanceret eller recidiverende højt til middelhøjt differentieret endometriecancer. Der er tilsyneladende ikke nogen dosis-respons-effekt, hvorfor laveste

dosis anbefales, f. eks. Megace 160 mg eller Provera 200 mg. Tamoxifen og Arimidex har en beskeden effekt, men kan forsøges som anden linie behandling til patienter, der har responderet godt på gestagen. LHRH-agonister kan ikke anbefales.

10. Kontrol

Formål

Formålet med klinisk kontrol efter kurativ intenderet behandling af cancer corporis uteri kan være følgende:

- at diagnosticere et recidiv tidligt og dermed øge overlevelse og/eller livskvalitet.
- at registrere bivirkninger til behandlingen.
- kvalitetskontrol af en ny behandling.

Kontrol efter den primære behandling.

60-70 % af alle recidiver diagnosticeres indenfor de første 2 år efter behandlingen, mere end 80 % diagnosticeres indenfor de første 3 år og kun meget få patienter recidiverer mere end 5 år efter operationen¹³¹⁻¹³⁴. Der er ingen randomiserede undersøgelser af kontrollens indflydelse på overlevelsen¹³⁵, ligesom det ikke vides, hvordan kontrol påvirker kvindens livskvalitet.

Metoder. *GU med rectovaginal eksploration.* Sensitiviteten af en GU med rectovaginal eksploration til at diagnosticere et recidiv er ukendt og det er ligeledes uvist, om denne lidt ubehagelige undersøgelse kan erstattes af en vaginal eksploration.

Smear. Talrige undersøgelser viser at et smear fra vaginaltoppen ikke øger den diagnostiske sensitivitet af en GU signifikant, og anvendelse af smear kan derfor ikke anbefales. Er der ved GU mistanke om recidiv, skal der tages en vævsbiopsi. Den biologiske forklaring på et smears ringe sensitivitet er formentlig, at et recidiv skal være brudt igennem vaginalslimhinden, før de maligne celler kan diagnosticeres ved et smear. Gennembrud af vaginalslimhinden vil normalt give symptomer i form af vaginalblødning.

Røntgen af thorax har til formål at diagnosticere asymptomatiske lungemetastaser. Der er intet, som tyder på, at denne undersøgelse vil øge kvindens overlevelse, og rutinemæssig anvendelse af røntgen af thorax må derfor frarådes.

Andre undersøgelser. Undersøgelser, som systematisk har anvendt UL og CT til kontrol, har kun inkluderet få patienter. Konklusionen har været, at undersøgelserne ikke tilførte nye informationer til en GU, og anvendelse af UL og CT kan derfor ikke anbefales. Der er ikke

publiceret undersøgelser, som har anvendt MR scanning til at opspore recidiv, og anvendelsen af denne metode kan således ikke vurderes.

Flere undersøgelser har vist, at de fleste recidiver giver symptomer mellem 2 kontroller^{136;137}. Podczaski¹³⁸ et al fandt at påvisning af et potentielt kurabelt recidiv krævede 286 kontroller, mens Salvesen et al¹³⁹ og Shumsky¹³³ et al beskrev at diagnostik af 1 recidiv krævede henholdsvis 653 og 206 kontroller. Derudover har en nyere artikel¹⁴⁰ stillet spørgsmål ved både den kliniske værdi samt cost-effektivness af at kontrollere kvinder med endometriecancer.

Det vides ikke i hvor høj grad kontrol påvirker patientens livskvalitet i hverken positiv eller negativ retning, ligesom det heller ikke er belyst, om en fast kontrolltid bevirker en forsinket diagnostik at et intervalrecidiv, fordi kvinden venter, til hun alligevel skal til kontrol.

Konklusion. Der er behov for en beskrivende dansk undersøgelse til at belyse i hvor høj grad ovenfor nævnte problemstillinger er gældende i en dansk population. Baseret på den internationale litteratur kan brug af rutinemæssig røntgen af thorax ikke anbefales, ligesom vaginaltopssmear ikke giver yderligere oplysninger til en GU. Der er ingen evidens for, at overlevelse eller livskvalitet forringes ved, at kvinden afsluttes uden kontrol og blot instrueres i at henvende sig, hvis der opstår vaginalblødning.

Arbejdsgruppen anbefaler kontrol efter primær behandling med GU hver 4-6 måned i 3 år postoperativt. Der er ingen evidens for denne anbefaling.

11. Carcinosarkomer

Kirurgi

Diagnosen vil ofte først blive stille postoperativt. Der er ingen sikker evidens for, at den kirurgiske behandling (TAH + BSO) bør være anderledes end ved operation for adenocarcinomer.

Adjuverende behandling

Der henvises til sarkom-afsnittet, da de fleste undersøgelser af sarkomer inkluderer carcinosarkomerne. Det er uafklaret, om adjuverende kemoterapi har effekt ved carcinosarkomer.

Kemoterapi ved avanceret sygdom

Der er generelt dårligere responsrater end ved carcinomerne. Cisplatin, Adriamycin og Ifosfamid har moderat effekt¹⁴¹⁻¹⁵⁰.

12. Sarkomer

Sarkomer i uterus er sjældne (4 % af alle maligne tumorer i uterus), og den publicerede litteratur er ofte i form af "case reports". Sarkomerne opstår enten i endometriet eller i myometriet, og der findes flere forskellige typer. I dette afsnit gennemgås de to hyppigste typer (leiomyosarkom og endometriestromasarkom), hvoraf det hyppigste er leiomyosarkom, som udgør mere end 50 % af alle uterine sarkomer. Ekstremt sjældne typer, som ikke omtales her, er adenosarkom, rhabdomyosarkom og alveolar soft part sarkom. En detaljeret gennemgang af alle sarkomtyper findes f.eks. i Morrow & Curtin, Synopsis of Gynecologic Oncology.

Udredning og visitation

Flertallet af sarkomerne i uterus diagnosticeres med enkelte undtagelser blandt postmenopausale kvinder, men det lavmaligne stromale sarkom ses ofte blandt præmenopausale kvinder. De præoperative symptomer er vaginal blødning samt ubehag/smerter fra en tumor i det lille bækken. Der er ikke evidens for, at leiomyosarkomer vokser hurtigere end leiomyomer. Diagnosen stilles i mange tilfælde først postoperativt, men de fleste kvinder vil på grund af vaginalblødningen have fået foretaget en præoperativ endometriediagnostik. Såfremt der præoperativt er mistanke om sarkom, bør kvinden have foretaget røntgen af thorax samt CT/MR scanning af abdomen og det lille bækken. Den primære behandling er operation, som i henhold til Sundhedsstyrelsens retningslinier bør foregå på et af de 5 gyn-onkologiske centre.

Patologisk-anatomisk procedure for sarkomer

Formål

Undersøgelsens formål er de samme som for de maligne, epiteliale tumorer.

Uterine sarkomer er sjældne.

Hyppigst forekommende er:

Leiomyosarkom – vanlig tencelletype.

Sjældne forekommende varianter:

- epiteloidt leiomyosarkom
- myksoidt leiomyosarkom

Endometrialt stroma sarkom - lavmalignt.

Udifferenteret endometrialt sarkom (endometrialt stroma sarkom - højmalignt).

Ekstremt sjældne typer er adenosarkom, rhabdomyosarkom og alveolar soft part sarkom.
Carcinosarkom registreres under maligne, epitheliale tumorer.

Makroskopisk procedure

Følgende registreres:

Tumor unifokal – multifokal.

Tumors største diameter. Ved multifokal tumor diameter af største fokus.

For tumorer udgået fra endometriet angives den dybeste nedvækst i myometriet.

Tumorindvækst i cervix.

Tumorvækst i serosa og/eller parametrier.

Ekstrauterin spredning.

Mikroskopisk procedure

Følgende registreres:

Tumortypen klassificeres efter WHO 2003.

Mitose-tallet angives efter skala 0 - 3:

0 – 5 mitoser/10 HPF: 0.

6 – 10 mitoser/10 HPF: 1.

11 – 20 mitoser/10 HPF: 2.

>20 mitoser/10 HPF: 3.

Vurderes ved 10 x wide ocular og 40 x objektiv svarende til synsfeltdiameter på 0,663 mm og
synsareal på 0,345 mm²

Der tælles minimum 30 konsekutive HPF.

Koagulativ tumornekrose: ja/nej. (kun ved leiomyosarkom).

Karinvasjon: Ja/nej.

De makroskopiske fund be- eller afkræftes, herunder:

Tumorvækst i serosa: Ja/nej.

Spredning til parametrier: Ja/nej.

Spredning til cervix/vagina: Ja/nej.

Spredning til ovarier: Ja/nej.

Spredning til tuba uterina: Ja/nej.

Spredning til lymfeknuder: Ja/nej.

Anden invasjon: Ja/nej.

Stadieinddeling

Der henvises venligst til Haynes.¹⁵¹

Stadium I: Sarkom begrænset til corpus uteri.

Stadium II: Sarkom begrænset til corpus uteri og cervix.

Stadium III: Sarkom begrænset til pelvis.

Stadium IV: Sarkomudbredning ekstrapelvint.

Kirurgi

Leiomyosarkom. Den primære kirurgi består af total abdominal hysterectomi. Det anbefales ofte at foretage bilateral salphingo-oophorectomi, men evidensen for dette indgreb er ikke stor. En forholdsvis stor retrospektiv case-control undersøgelse fra Mayo Clinic¹⁵² fandt at overlevelsen var uafhængig af hvorvidt ovarierne var efterladt in situ. På mange udenlandske centre anbefales kirurgisk stadieinddeling i form af pelvin og para-aortal lymfeknude sampling samt partiel omentectomi og peritoneal cytologi. Litteraturen vedrørende kirurgisk stadieinddeling er yderst sparsom, og der er ikke baggrund for at afgøre, om denne procedure bør foretages. I et ikke publiceret GOG studie (GOG-LAP2) af 59 kvinder med leiomyosarkom i klinisk stadium I eller II havde 2 lymfeknudemetastaser, 2 havde spredning til adnexae og 3 havde en positiv peritoneal cytologi.

Lavmalignt endometrie stromasarkom (low grade endometrial stromal sarcoma). Denne tumor har en god prognose og overlevelsen svarer til baggrundsbefolkningens. 30-50 % af stadium I tumorer recidiverer imidlertid, og recidiverne optræder hyppigst lokalt i det lille bækken. Af denne årsag anbefales det at foretage en radikal hysterectomi uden lymfeknude dissektion, idet lymfeknude metastaser er sjældne. Occulte metastaser til parametrier og ovarier er beskrevet, og det må anbefales kun undtagelsesvis ikke at foretage bilateral salphingo-oophorectomi.

Udifferentieret endometrialt sarkom (tidl. højmalignt endometrie stromasarkom). Det udifferentierede stromasarkom har en langt dårligere prognose end det lavmaligne, og sygdommen recidiverer ofte udenfor det lille bækken. Den primære kirurgi er total abdominal hysterectomi og bilateral salphingo-oophorectomi. Der kan foretages kirurgisk stadieinddeling, såfremt det anses for at have indflydelse på valg af postoperativ terapi.

Stråleterapi

Adjuverende. Der er ikke påvist effekt af stråleterapi på overlevelsen af kvinder med uterussarkomer. I en retrospektiv undersøgelse samt litteraturgennemgang af patienter med

stromasarkomer konkluderes det, at adjuverende strålebehandling nedsætter recidivfrekvensen¹⁵³.

Konklusion: Der kommer næppe nogensinde et prospektivt, randomiseret studie, der er tilstrækkelig stort til at afklare værdien af adjuverende strålebehandling. Adjuverende strålebehandling bør overvejes ved udifferentieret endometrialt sarkom. Herudover bør strålebehandling overvejes ved ikke radikal operation.

Hormonbehandling

Adjuverende. Der foreligger ikke brugbare data.

Avanceret sygdom. Ved lavmaligne stromasarkomer foreligger flere kasuistiske meddelelser om langvarige remissioner på gestagen. I et retrospektivt studie fandtes en responsrate på 46 % med responsvarighed på 2 - 104 måneder ved behandling med forskellige gestagener¹²⁰. Der er kasuistiske meddelelser om remission på gestagen eller anden hormonmanipulation ved lavmaligne leiomyosarkomer¹²⁴.

Konklusion: Gestagen kan forsøges ved recidiv af lavmaligne stromasarkomer og leiomyosarkomer.

Kemoterapi

Adjuverende. Der foreligger en enkelt prospektiv undersøgelse¹²⁶, hvor man randomiserede 156 radikalt opererede sarkopatients til enten 8 serier Adriamycin 60 mg/m² givet med 3 ugers interval versus kontrol. Adjuverende strålebehandling kunne gives. Der var ikke signifikant forskel på recidivrate eller tid til progression. Undersøgelsen inkluderede både leiomyosarcomer, carcinosarkomer og stromasarkomer.

Konklusion: Adjuverende kemoterapi kan ikke anbefales udenfor protokollerede rammer.

Avanceret sygdom. Der er generelt lave responsrater på kemoterapi til kvinder med leiomyosarkomer og højmaligne stromasarkomer^{141-143;154-162}. Der anbefales behandling som ved andre bløddelssarkomer.

Kontrol

Sarkomer primært metastaserer hæmatogent, og kirurgisk fjernelse af lungemetastaser har et kurativt potentiale. Patienter med sarkomer bør derfor kontrolleres med røntgen af thorax. Kontrollen bør fortsætte i mindst 5 år

Referencer

1. Purdie DM, Green AC. Epidemiology of endometrial cancer. *Best.Pract.Res.Clin.Obstet.Gynaecol.* 2001;15:341-54.
2. Gucer F, Reich O, Tamussino K, Bader AA, Pieber D, Scholl W et al. Concomitant endometrial hyperplasia in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol.Oncol.* 1998;69:64-68.
3. Westhoff C, Heller D, Drosinos S, Tancer L. Risk factors for hyperplasia-associated versus atrophy-associated endometrial carcinoma. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2000;182:506-08.
4. Ohkawara S, Jobo T, Sato R, Kuramoto H. Comparison of endometrial carcinoma coexisting with and without endometrial hyperplasia. *Eur.J.Gynaecol.Oncol.* 2000;21:573-77.
5. Poulsen HK. The Danish Endometrial Cancer Study (DEMCA). *Acta Oncol.* 1989;28:589-93.
6. Poulsen HK, Jacobsen M, Bertelsen K, Andersen JE, Ahrons S, Bock JE et al. [Patients with early stages of endometrial cancer should be spared adjuvant radiotherapy. Danish Endometrial Cancer Group]. *Ugeskr.Laeger* 1997;159:3403-07.
7. Lalloo F, Evans G. Molecular genetics and endometrial cancer. *Best.Pract.Res.Clin.Obstet.Gynaecol.* 2001;15:355-63.
8. Bisgaard, M. L. and Bernstein, I. HNPCC årsrapport. 29-10-2002.
Ref Type: Report
9. Bermejo JL, Büchner FL, Hemminki K. *Ann.Oncol.* 2004;15:598-604.
10. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergstrom R, Lindgren A et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J.Natl.Cancer Inst.* 1999;91:1131-37.
11. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet.Gynecol.* 1995;85:304-13.
12. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Rosenshein NB et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N.Engl.J.Med.* 1985;313:969-72.
13. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361:296-300.
14. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer.

Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet* 2000;356:881-87.

15. Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangiu ML. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J.Clin.Oncol.* 1993;11:485-90.
16. Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D, Hellberg P, Bourne T, Kreuzwieser E, Doren M et al. The endometrium in breast cancer patients on tamoxifen. *Arch.Gynecol.Obstet.* 2000;263:170-77.
17. Cauley J. More studiet 40 mdrs data. Proc Annual meeting Am Soc Clin Oncol 1999. 2004.
Ref Type: Conference Proceeding
18. Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH, Wells M, Campbell MJ, Vessey MP et al. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *BJOG.* 2000;107:1392-400.
19. Pike MC, Peters RK, Cozen W, Probst-Hensch NM, Felix JC, Wan PC et al. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 1997;89:1110-16.
20. Hill DA, Weiss NS, Beresford SA, Voigt LF, Daling JR, Stanford JL et al. Continuous combined hormone replacement therapy and risk of endometrial cancer. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2000;183:1456-61.
21. McGonigle KF, Karlan BY, Barbuto DA, Leuchter RS, Lagasse LD, Judd HL. Development of endometrial cancer in women on estrogen and progestin hormone replacement therapy. *Gynecol.Oncol.* 1994;55:126-32.
22. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-12.
23. Triwitayakorn A, Rojanasakul A. Management of endometrial hyperplasia: a retrospective analysis. *J.Med.Assoc.Thai.* 1999;82:33-39.
24. Tabata T, Yamawaki T, Yabana T, Ida M, Nishimura K, Nose Y. Natural history of endometrial hyperplasia. Study of 77 patients. *Arch.Gynecol.Obstet.* 2001;265:85-88.
25. Orbo A, Baak JP, Kleivan I, Lysne S, Prytz PS, Broeckaert MA et al. Computerised morphometrical analysis in endometrial hyperplasia for the prediction of cancer development. A long-term retrospective study from northern Norway. *J.Clin.Pathol.* 2000;53:697-703.
26. Trevoux R, De Brux J, Castanier M, Nahoul K, Soule JP, Scholler R. Endometrium and plasma hormone profile in the peri-menopause and post-menopause. *Maturitas* 1986;8:309-26.

27. Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, Yoshikawa H, Yajima A, Noda K et al. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. Endometrial Hyperplasia Study Group. *J.Obstet.Gynaecol.Res.* 1997;23:223-30.
28. Lindahl B, Willen R. Spontaneous endometrial hyperplasia. A prospective, 5 year follow-up of 246 patients after abrasio only, including 380 patients followed-up for 2 years. *Anticancer Res.* 1994;14:2141-46.
29. Tavassoli F, Kraus FT. Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Am.J.Clin.Pathol.* 1978;70:770-79.
30. Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer* 1982;49:2547-59.
31. Janicek MF, Rosenshein NB. Invasive endometrial cancer in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol.Oncol.* 1994;52:373-78.
32. Xie X, Lu WG, Ye DF, Chen HZ, Fu YF. The value of curettage in diagnosis of endometrial hyperplasia. *Gynecol.Oncol.* 2002;84:135-39.
33. Hunter JE, Tritz DE, Howell MG, DePriest PD, Gallion HH, Andrews SJ et al. The prognostic and therapeutic implications of cytologic atypia in patients with endometrial hyperplasia. *Gynecol.Oncol.* 1994;55:66-71.
34. Lambert B, Muteganya D, Lepage Y, Boivin Y. Complex hyperplasia of the endometrium. Predictive value of curettage vs. hysterectomy specimens. *J.Reprod.Med.* 1994;39:639-42.
35. Dunton CJ, Baak JP, Palazzo JP, van Diest PJ, McHugh M, Widra EA. Use of computerized morphometric analyses of endometrial hyperplasias in the prediction of coexistent cancer. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1996;174:1518-21.
36. Jensen HH, Hussain SF, Pedersen PH, Andreasson B. [Atypical endometrial hyperplasia. Prognosis and course]. *Ugeskr.Laeger* 2000;162:666-69.
37. Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson LA. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1995;102:133-36.
38. Horwitz RI, Feinstein AR, Horwitz SM, Robboy SJ. Necropsy diagnosis of endometrial cancer and detection-bias in case/control studies. *Lancet* 1981;2:66-68.
39. Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG, Moussouris HF, Lesser M. Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. *Obstet.Gynecol.* 1984;64:1-11.
40. Sturdee DW, Barlow DH, Ulrich LG, Wells M, Gydesen H, Campbell M et al. Is the timing of withdrawal bleeding a guide to endometrial safety during sequential oestrogen-progestagen replacement therapy? UK Continuous Combined HRT Study Investigators. *Lancet* 1994;344:979-82.

41. Archer DF, Lobo RA, Land HF, Pickar JH. A comparative study of transvaginal uterine ultrasound and endometrial biopsy for evaluating the endometrium of postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Menopause*. 1999;6:201-08.
42. Tepper R, Beyth Y, Altaras MM, Zalel Y, Shapira J, Cordoba M et al. Value of sonohysterography in asymptomatic postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Gynecol.Oncol*. 1997;64:386-91.
43. Powles TJ, Bourne T, Athanasiou S, Chang J, Grubock K, Ashley S et al. The effects of norethisterone on endometrial abnormalities identified by transvaginal ultrasound screening of healthy post-menopausal women on tamoxifen or placebo. *Br.J.Cancer* 1998;78:272-75.
44. Cohen I, Beyth Y, Azaria R, Flex D, Figer A, Tepper R. Ultrasonographic measurement of endometrial changes following discontinuation of tamoxifen treatment in postmenopausal breast cancer patients. *BJOG*. 2000;107:1083-87.
45. Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy curettage. *Obstet.Gynecol*. 1975;45:537-41.
46. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet.Gynecol.Scand*. 2001;80:1131-36.
47. Batool T, Reginald PW, Hughes JH. Outpatient pipelle endometrial biopsy in the investigation of postmenopausal bleeding. *Br.J.Obstet.Gynaecol*. 1994;101:545-46.
48. Ben Baruch G, Seidman DS, Schiff E, Moran O, Menczer J. Outpatient endometrial sampling with the Pipelle curette. *Gynecol.Obstet.Invest* 1994;37:260-62.
49. Ferry J, Farnsworth A, Webster M, Wren B. The efficacy of the pipelle endometrial biopsy in detecting endometrial carcinoma. *Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaecol*. 1993;33:76-78.
50. Newell KJ, Sawka BW, Rudrick BF, Driman DK. GEWF solution. *Arch.Pathol.Lab Med*. 2001;125:642-45.
51. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Heintz AP et al. Carcinoma of the corpus uteri. *J.Epidemiol.Biostat*. 2001;6:47-86.
52. 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;60:2035-41.
53. Malur S, Possover M, Michels W, Schneider A. Laparoscopic-assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer--a prospective randomized trial. *Gynecol.Oncol*. 2001;80:239-44.

54. Gemignani ML, Curtin JP, Zelmanovich J, Patel DA, Venkatraman E, Barakat RR. Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for endometrial cancer: clinical outcomes and hospital charges. *Gynecol.Oncol.* 1999;73:5-11.
55. Holub Z. Vaginal cuff recurrence of endometrial cancer treated by laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *Gynecol.Oncol.* 2003;90:495-97.
56. Holub Z, Jabor A, Bartos P, Eim J, Kliment L. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial cancer: results of a multicenter study. *JSLs.* 2002;6:125-31.
57. Magrina JF, Mutone NF, Weaver AL, Magtibay PM, Fowler RS, Cornella JL. Laparoscopic lymphadenectomy and vaginal or laparoscopic hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy for endometrial cancer: morbidity and survival. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1999;181:376-81.
58. Chu CS, Randall TC, Bandera CA, Rubin SC. Vaginal cuff recurrence of endometrial cancer treated by laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *Gynecol.Oncol.* 2003;88:62-65.
59. Querleu D, Occelli B, Leblanc E, Narducci F. Three cases of vaginal cuff recurrence of endometrial cancer after laparoscopic assisted vaginal hysterectomy. *Gynecol.Oncol.* 2003;90:495-96.
60. 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. *Gynecol.Oncol.* 2001;80:378-82.
61. Vergote I, De S, I, Amant F. Incidence of positive peritoneal cytology in low-risk endometrial cancer treated by laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Gynecol.Oncol.* 2002;84:537-38.
62. Ramirez PT, Frumovitz M, Wolf JK, Levenback C. Laparoscopic port-site metastases in patients with gynecological malignancies. *Int.J.Gynecol.Cancer* 2004;14:1070-77.
63. Muntz HG, Goff BA, Madsen BL, Yon JL. Port-site recurrence after laparoscopic surgery for endometrial carcinoma. *Obstet.Gynecol.* 1999;93:807-09.
64. 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. *Gynecol.Oncol.* 1997;66:151-55.
65. Zayyan KS, Kazmi NT. Port site metastasis after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for endometrial cancer: possible mechanisms and prevention. *Gynecol.Oncol.* 1998;70:154-55.
66. Silver DF, Wheelless CR, Abbas FM. A vaginal and extraperitoneal approach to surgically stage patients with endometrial cancer. *Gynecol.Oncol.* 2001;81:144-49.

67. 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. *J.Clin.Oncol.* 2005;23:3668-75.
68. Trimble EL, Kosary C, Park RC. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol.Oncol.* 1998;71:340-43.
69. Mariani A, Webb MJ, Galli L, Podratz KC. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecol.Oncol.* 2000;76:348-56.
70. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Podratz KC. Routes of lymphatic spread: a study of 112 consecutive patients with endometrial cancer. *Gynecol.Oncol.* 2001;81:100-04.
71. Yenen MC, Dilek S, Dede M, Goktolga U, Devenci MS, Aydogu T. Pelvic-paraortic lymphadenectomy in clinical Stage I endometrial adenocarcinoma: a multicenter study. *Eur.J.Gynaecol.Oncol.* 2003;24:327-29.
72. Orr JW. Surgical staging of endometrial cancer: does the patient benefit? *Gynecol.Oncol.* 1998;71:335-39.
73. Doering DL, Barnhill DR, Weiser EB, Burke TW, Woodward JE, Park RC. Intraoperative evaluation of depth of myometrial invasion in stage I endometrial adenocarcinoma. *Obstet.Gynecol.* 1989;74:930-33.
74. Vorgias G, Hintipas E, Katsoulis M, Kalinoglou N, Dertimas B, Akrivos T. Intraoperative gross examination of myometrial invasion and cervical infiltration in patients with endometrial cancer: decision-making accuracy. *Gynecol.Oncol.* 2002;85:483-86.
75. Franchi M, Ghezzi F, Melpignano M, Cherchi PL, Scarabelli C, Apolloni C et al. Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer. *Gynecol.Oncol.* 2000;76:357-61.
76. Trope C, Kristensen GB, Abeler VM. Clear-cell and papillary serous cancer: treatment options. *Best.Pract.Res.Clin.Obstet.Gynaecol.* 2001;15:433-46.
77. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, Podratz KC. Role of wide/radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection in endometrial cancer with cervical involvement. *Gynecol.Oncol.* 2001;83:72-80.
78. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van LE, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491-505.
79. Kitchener HC. Surgery for endometrial cancer: what type and by whom? *Best.Pract.Res.Clin.Obstet.Gynaecol.* 2001;15:407-15.
80. Maingon P. Preoperative radiotherapy in stage I/II endometrial adenocarcinoma. 1996.

81. 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;56:419-27.
82. Greven KM. Tailoring radiation to the extent of disease for uterine-confined endometrial cancer. 2000.
83. Irwin C. The role of adjuvant radiotherapy in carcinoma of the endometrium-results in 550 patients with pathologic stage I disease. 1998.
84. Kucera H. Benefit of external irradiation in pathologic stage I endometrial carcinoma: a prospective clinical trial of 605 patients who received postoperative vaginal irradiation and additional pelvic irradiation in the presence of unfavorable prognostic factors. 1990.
85. Poulsen HK. [Patients with early stages of endometrial cancer should be spared adjuvant radiotherapy. Danish Endometrial Cancer Group]. 1997.
86. Poulsen HK. [Patients with early stages of endometrial cancer should be spared adjuvant radiotherapy. Danish Endometrial Cancer Group]. 1997.
87. Straughn JM. Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy. 2003.
88. Straughn JM, Jr. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. 2002.
89. Creutzberg CL. 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.* 2000.
90. Creasman WT. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. 1987.
91. Meerwaldt JH. Endometrial adenocarcinoma, adjuvant radiotherapy tailored to prognostic factors. 1990.
92. Creutzberg CL. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. 2004.
93. Creutzberg CL. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. 2004.
94. Sartori E. Clinical behavior of 203 stage II endometrial cancer cases: the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. 2001.
95. Mariani A. Stage IIIC endometrioid corpus cancer includes distinct subgroups. 2002.

96. Mariani A. Assessment of prognostic factors in stage IIIA endometrial cancer. 2002.
97. Creutzberg CL. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. 2004.
98. Nelson G. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma with metastases confined to pelvic lymph nodes: analysis of treatment outcomes, prognostic variables, and failure patterns following adjuvant radiation therapy. 1999.
99. Rose PG. Radiation therapy for surgically proven para-aortic node metastasis in endometrial carcinoma. 1992.
100. Chadha M. Gynecologic brachytherapy-II: Intravaginal brachytherapy for carcinoma of the endometrium. 2002.
101. Greven KM. Is there a role for a brachytherapy vaginal cuff boost in the adjuvant management of patients with uterine-confined endometrial cancer? 1998.
102. Irwin C. The role of adjuvant radiotherapy in carcinoma of the endometrium-results in 550 patients with pathologic stage I disease. 1998.
103. Chao CK. Medically inoperable stage I endometrial carcinoma: a few dilemmas in radiotherapeutic management. 1996.
104. Ackerman I. Endometrial carcinoma--relative effectiveness of adjuvant irradiation vs therapy reserved for relapse. 1996.
105. Creutzberg CL. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. 2003.
106. Hasbini A. Outcome after salvage radiotherapy (brachytherapy +/- external) in patients with a vaginal recurrence from endometrial carcinomas. 2002.
107. 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;60:177-83.
108. Ackerman I. Endometrial carcinoma--relative effectiveness of adjuvant irradiation vs therapy reserved for relapse. 1996.
109. Creutzberg CL. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. 2003.
110. Hasbini A. Outcome after salvage radiotherapy (brachytherapy +/- external) in patients with a vaginal recurrence from endometrial carcinomas. 2002.
111. Ackerman I. Endometrial carcinoma--relative effectiveness of adjuvant irradiation vs therapy reserved for relapse. 1996.

112. Creutzberg CL. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. 2003.
113. Hasbini A. Outcome after salvage radiotherapy (brachytherapy +/- external) in patients with a vaginal recurrence from endometrial carcinomas. 2002.
114. Chao KS. Lymphangiogram-assisted lymph node target delineation for patients with gynecologic malignancies. 2002.
115. Maingon P. Preoperative radiotherapy in stage I/II endometrial adenocarcinoma. 1996.
116. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol.Oncol.* 1999;73:177-83.
117. Peters WA, III, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J.Clin.Oncol.* 2000;18:1606-13.
118. Chadha M. Gynecologic brachytherapy-II: Intravaginal brachytherapy for carcinoma of the endometrium. 2002.
119. Withers HR, Thames HD, Jr., Peters LJ. A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiother.Oncol.* 1983;1:187-91.
120. Piver MS, Rutledge FN, Copeland L, Webster K, Blumenson L, Suh O. Uterine endolymphatic stromal myosis: a collaborative study. *Obstet.Gynecol.* 1984;64:173-78.
121. O'Brien AA, O'Briain DS, Daly PA. Aggressive endometrial stromal sarcoma responding to medroxyprogesterone following failure of tamoxifen and combination chemotherapy. Case report. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1985;92:862-66.
122. Maluf FC, Sabbatini P, Schwartz L, Xia J, Aghajanian C. Endometrial stromal sarcoma: objective response to letrozole. *Gynecol.Oncol.* 2001;82:384-88.
123. Mesia AF, Demopoulos RI. Effects of leuprolide acetate on low-grade endometrial stromal sarcoma. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2000;182:1140-41.
124. Uchida T, Nakakawaji K, Sakamoto J, Kojima H, Murakami H, Kato J et al. The effectiveness of medroxyprogesterone in the treatment of multiple metastasizing leiomyosarcomas: report of a case. *Surg.Today* 1996;26:138-41.
125. Abu-Rustum NR, Curtin JP, Burt M, Jones WB. Regression of uterine low-grade smooth-muscle tumors metastatic to the lung after oophorectomy. *Obstet.Gynecol.* 1997;89:850-52.

126. Omura GA, Blessing JA, Major F, Lifshitz S, Ehrlich CE, Mangan C et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. *J.Clin.Oncol.* 1985;3:1240-45.
127. Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, Emrich LJ. Effect of adjuvant chemotherapy on time to recurrence and survival of stage I uterine sarcomas. *J.Surg.Oncol.* 1988;38:233-39.
128. Hempling RE, Piver MS, Baker TR. Impact on progression-free survival of adjuvant cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin (adriamycin), and dacarbazine (CYVADIC) chemotherapy for stage I uterine sarcoma. A prospective trial. *Am.J.Clin.Oncol.* 1995;18:282-86.
129. Hannigan EV, Freedman RS, Rutledge FN. Adjuvant chemotherapy in early uterine sarcoma. *Gynecol.Oncol.* 1983;15:56-64.
130. Riddle PJ, Echeta CB, Manek S, Lavery BA, Charnock FM, Mackenzie I et al. Retrospective study of management of uterine sarcomas at Oxford 1990-1998: role of adjuvant treatment. *Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol.)* 2002;14:54-61.
131. Reddoch JM, Burke TW, Morris M, Tornos C, Levenback C, Gershenson DM. Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme. *Gynecol.Oncol.* 1995;59:221-25.
132. Berchuck A, Anspach C, Evans AC, Soper JT, Rodriguez GC, Dodge R et al. Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol.Oncol.* 1995;59:20-24.
133. Shumsky AG, Stuart GC, Brasher PM, Nation JG, Robertson DI, Sangkarat S. An evaluation of routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynecol.Oncol.* 1994;55:229-33.
134. Tjalma WA, van Dam PA, Makar AP, Cruickshank DJ. The clinical value and the cost-effectiveness of follow-up in endometrial cancer patients. *Int.J.Gynecol.Cancer* 2004;14:931-37.
135. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR. An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2000;20:1977-84.
136. Owen P, Duncan ID. Is there any value in the long term follow up of women treated for endometrial cancer? *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1996;103:710-13.
137. Morice P, Levy-Piedbois C, Ajaj S, Pautier P, Haie-Meder C, Lhomme C et al. Value and cost evaluation of routine follow-up for patients with clinical stage I/II endometrial cancer. *Eur.J.Cancer* 2001;37:985-90.
138. Podczaski E, Kaminski P, Gurski K, MacNeill C, Stryker JA, Singapuri K et al. Detection and patterns of treatment failure in 300 consecutive cases of "early" endometrial cancer after primary surgery. *Gynecol.Oncol.* 1992;47:323-27.

139. Salvesen HB, Akslen LA, Iversen T, Iversen OE. Recurrence of endometrial carcinoma and the value of routine follow up. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1997;104:1302-07.
140. Tjalma WA, van Dam PA, Makar AP, Cruickshank DJ. The clinical value and the cost-effectiveness of follow-up in endometrial cancer patients. *Int.J.Gynecol.Cancer* 2004;14:931-37.
141. Hannigan EV, Freedman RS, Elder KW, Rutledge FN. Treatment of advanced uterine sarcoma with vincristine, actinomycin D, and cyclophosphamide. *Gynecol.Oncol.* 1983;15:224-29.
142. Omura GA, Major FJ, Blessing JA, Sedlacek TV, Thigpen JT, Creasman WT et al. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 1983;52:626-32.
143. Muss HB, Bundy B, DiSaia PJ, Homesley HD, Fowler WC, Jr., Creasman W et al. Treatment of recurrent or advanced uterine sarcoma. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cyclophosphamide (a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group). *Cancer* 1985;55:1648-53.
144. Gershenson DM, Kavanagh JJ, Copeland LJ, Edwards CL, Stringer CA, Wharton JT. Cisplatin therapy for disseminated mixed mesodermal sarcoma of the uterus. *J.Clin.Oncol.* 1987;5:618-21.
145. Peters WA, III, Rivkin SE, Smith MR, Tesh DE. Cisplatin and adriamycin combination chemotherapy for uterine stromal sarcomas and mixed mesodermal tumors. *Gynecol.Oncol.* 1989;34:323-27.
146. Baker TR, Piver MS, Caglar H, Piedmonte M. Prospective trial of cisplatin, adriamycin, and dacarbazine in metastatic mixed mesodermal sarcomas of the uterus and ovary. *Am.J.Clin.Oncol.* 1991;14:246-50.
147. Sutton GP, Blessing JA, Rosenshein N, Photopulos G, DiSaia PJ. Phase II trial of ifosfamide and mesna in mixed mesodermal tumors of the uterus (a Gynecologic Oncology Group study). *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1989;161:309-12.
148. Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, Soper JT, McGehee R, Olt G et al. A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol.Oncol.* 2000;79:147-53.
149. Curtin JP, Blessing JA, Soper JT, DeGeest K. Paclitaxel in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol.Oncol.* 2001;83:268-70.
150. Gershenson DM, Kavanagh JJ, Copeland LJ, Edwards CL, Freedman RS, Wharton JT. High-dose doxorubicin infusion therapy for disseminated mixed mesodermal sarcoma of the uterus. *Cancer* 1987;59:1264-67.

151. Haines, Taylor. *Obstetrical and Gynaecological Pathology*. Churchill Livingstone, 1995:581-83.
152. Giuntoli RL, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol.Oncol.* 2003;89:460-69.
153. Weitmann HD, Knocke TH, Kucera H, Potter R. Radiation therapy in the treatment of endometrial stromal sarcoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2001;49:739-48.
154. Hawkins RE, Wiltshaw E, Mansi JL. Ifosfamide with and without adriamycin in advanced uterine leiomyosarcoma. *Cancer Chemother.Pharmacol.* 1990;26 Suppl:S26-S29.
155. Thigpen JT, Blessing JA, Beecham J, Homesley H, Yordan E. Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group study. *J.Clin.Oncol.* 1991;9:1962-66.
156. Thigpen JT, Blessing JA, Wilbanks GD. Cisplatin as second-line chemotherapy in the treatment of advanced or recurrent leiomyosarcoma of the uterus. A phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Am.J.Clin.Oncol.* 1986;9:18-20.
157. Sutton G, Blessing JA, Ball H. Phase II trial of paclitaxel in leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol.Oncol.* 1999;74:346-49.
158. Edmonson JH, Blessing JA, Cosin JA, Miller DS, Cohn DE, Rotmensch J. Phase II study of mitomycin, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol.Oncol.* 2002;85:507-10.
159. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J.Clin.Oncol.* 2002;20:2824-31.
160. Sutton G, Blessing JA, Park R, DiSaia PJ, Rosenshein N. Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously unexposed to chemotherapy: a study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet.Gynecol.* 1996;87:747-50.
161. Yamawaki T, Shimizu Y, Hasumi K. Treatment of stage IV "high-grade" endometrial stromal sarcoma with ifosfamide, adriamycin, and cisplatin. *Gynecol.Oncol.* 1997;64:265-69.
162. Szlosarek PW, Lofts FJ, Pettengell R, Carter P, Young M, Harmer C. Effective treatment of a patient with a high-grade endometrial stromal sarcoma with an accelerated regimen of carboplatin and paclitaxel. *Anticancer Drugs* 2000;11:275-78.