

1 Livmorkreft (endometriecancer)

1.1 Innledning

ICD-10

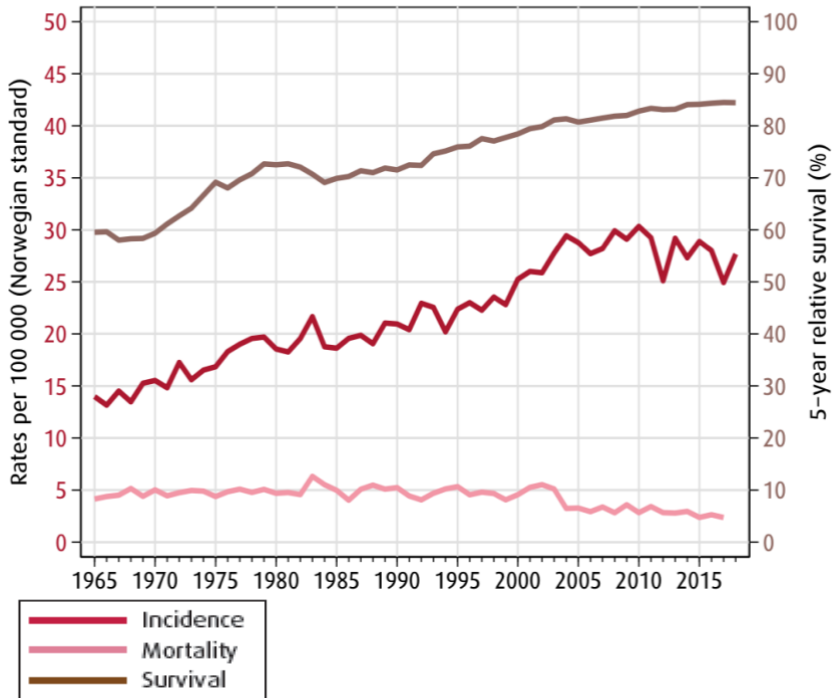
C54	Ondartet svulst i livmorlegeme
C54.0	Nedre uterinsegment (isthmus uteri)
C54.1	Livmorlimhinne (endometrium)
C54.2	Muskulatur i livmorvegg (myometrium)
C54.3	Fundus uteri
C54.8	Overlappende svulst i livmorlegeme
C54.9	Livmorlegeme (corpus uteri) uspesifisert
C55	Ondartet svulst i livmor, uspesifisert del

1.2 Definisjon

Cancer utgående fra livmorlimhinnen

1.3 Forekomst og prognose

Females



Livmorkreft, også kalt endometrie-cancer (EC), er den vanligste gynekologiske kreftsykdommen i den vestlige verden. Det er den 5. hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge (etter bryst-, colon-, lunge- og hudkreft). Insidens: 27,7 nye tilfeller per 100.000 kvinner per år i Norge (6). Årlig diagnostiseres 762 (2014–2018) nye tilfeller i Norge. Sykdommen rammer i hovedsak eldre kvinner, men forekommer i økende grad også hos premenopausale. Gjennomsnittlig alder ved diagnose er 65 år. Mortaliteten er lav.

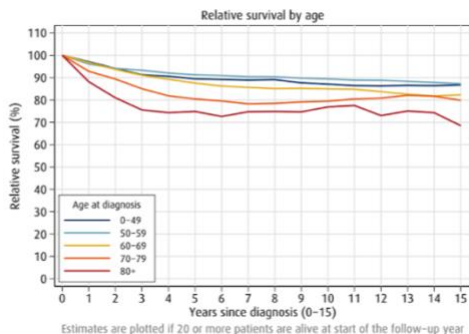
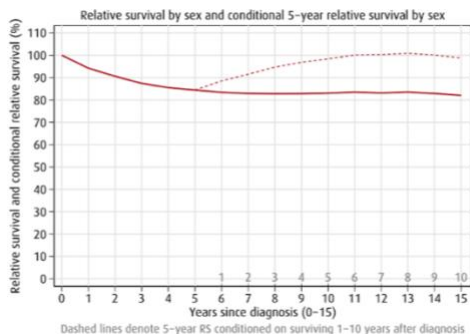
EC er tradisjonelt delt inn i to typer:

Type I: Endometroid

Type II: Ikke-endometroid (serøs og klarcellet).

Type I utgjør 80–90 % av alle EC mens type II utgjør 10–20 % av tilfellene, med følgende fordeling: Endometroid: 70–80 %, Serøs: 5–10 %, Klarcellet: 3 %. Ca 80 % av type I diagnostiseres ved stadium I, for klarcellede EC er dette 50 %, og for serøse EC 37 %.

Prognose



Relativ 5-års overlevelse for hele gruppen er 84,4 % og 10-års overlevelse på 83,1 % (2014–2018) (6). Ved antatt lokalisert sykdom er relativ 5-års overlevelse 96,3 %, og ved fjernetmetastaser 39,3 % (2014–2018) (6).

Kjente prognostiske faktorer (7):

- Alder, paritet (8).
- FIGO stadium, tumorstørrelse (9)
- Histologisk type og grad, karinfiltrasjon (10;11)
- Hormonreseptorkonsentrasjon (12;13)
- Proliferativ aktivitet i tumor (Ki-67), patologisk uttrykk av tumorsuppressorgenet p 53 (11) (IIb)
- De siste årene har flere studier beskrevet 4 distinkte molekylære sub-grupper av EC, med ulik risikoprofil for tilbakefall og progresjonsfri overlevelse. Enn så lenge finnes ingen resultater fra prospektive studier hvor disse molekylære risikogrupperne er lagt til grunn for behandling (14).

1.3.1 Etiologi (epidemiologi)

Ca. 5 % av tilfeller av EC er arvelig betinget, de fleste av disse er assosiert med Lynch syndrom. De resterende tilfellene av EC er sporadiske.

Sporadisk form: Ukjent etiologi, se risikofaktorer.

Arvelig form: Nedarvet mutasjon i DNA reparasjonsgener (Lynch syndrom/HNPCC) (hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS2) (15) (B)

1.3.2 Risikofaktorer

- Langvarig, økt (endogen/eksogen), ensidig østrogenstimulering (16-18)

- Høy alder
- Lav paritet (19)
- Overvekt (20)
- Diabetes mellitus (21)
- Polycystisk ovariesyndrom (22)
- Østrogenproduserende svulster (23)
- Antiøstrogen-behandling hos postmenopausale (Tamoxifen) (24)

1.4 Tidlig diagnostikk/screening

Endometriecancer gir ofte symptomer i form av vaginal blødning, og oppdages vanligvis i et tidlig stadium hvor det er stor sannsynlighet for helbredelse. Det er ikke dokumentert gevinst av masseundersøkelse for endometriecancer (25-27).

1.4.1 Kvinner som tar tamoxifen

Den amerikanske gynekologiforening oppdaterte i 2014 sine retningslinjer vedrørende gynekologisk oppfølging ved tamoxifenbruk (24). Norsk Bryst Kreft Gruppe (NBCG) og Norsk Forum for Gynekologisk Onkologi (NFGO) har gjennomgått anbefalingene og støtter disse.

Anbefalingen har grunnlag i at det ikke er påvist økt risiko for endometriecancer ved bruk av Tamoxifen hos premenopausale, kun postmenopausale. Hos pasienter uten symptomer er det ikke funnet nytteverdi av screening for endometriecancer med gynekologisk undersøkelse, inkludert transvaginal ultralydundersøkelse (24).

Klinikere bør informere postmenopausale kvinner som tar tamoxifen om økt risiko for endometrieproliferasjon, endometriehyperplasi, polypp og livmorkreft. Rutinemessig gynekologisk undersøkelse med ultralyd er ikke nødvendig hos kvinner uten gynekologiske symptomer. Ved unormal vaginalblødning, blodig utflod, mellombledninger eller lignende bør pasienten henvises til gynekolog.

1.5 Diagnostikk og utredning

1.5.1 Symptomer

- Postmenopausal blødning
- Menometroragi
- Utflod
- Nytilkomne bekkenmerter

1.5.2 Utredning

Symptomatiske kvinner bør henvises til og utredes hos gynekolog med gynekologisk undersøkelse, transvaginal ultralyd og endometriebiopsi til histologisk vurdering. Ved påvist cancer utløses pakkeforløp endometriecancer. Hensikten med videre preoperativ utredning er å undersøke om det er tegn til ektrauterin spredning samt klassifisere pasienter i antatt stadium I i henhold til risiko-grupper mtp risiko for glandelmetastaser.

Alle kvinner med EC bør screenes for Lynch Syndrom. Pasienter hvor patogen MMR variant er detektert, henvises til genetisk veiledning og ytterligere testing, se egent avsnitt om [Lynch syndrom](#).

1.5.2.1 Klinisk undersøkelse

- Gynekologisk undersøkelse
- Vaginal ultralydundersøkelse
- Endometriebiopsi eller fraksjonert abrasio for histologisk undersøkelse

1.6 Bildediagnostikk

- CT thorax/abdomen/bekken tas hos alle pasienter for å kartlegge evt. ektrauterin sykdom.
- MR bekken er regnet som den beste modalitet for fremstilling av primærtumor og dens avgrensning mot omkringliggende strukturer. MR bekken kan tas i tilfeller hvor transvaginal ultralyd ikke er tilstrekkelig for å avklare infiltrasjonsdybden i myometriet, eller hvor nedvekst i cervix og ev. innvekst i naboorgan (ved lokalavansert sykdom) skal kartlegges. (28).
- Helkroppsp PET-CT (som inkluderer diagnostisk/høydose CT thorax/abdomen/bekken) kan være et alternativ til CT thorax/abdomen/bekken for å kartlegge ektrauterin sykdom. (28). PET-CT er særlig aktuelt hos høyrisikopasienter, hvor det er rapportert bedre diagnostisk treffsikkerhet for påvisning av lymfeknutemetastaser og fjernmetastaser ved PET-CT enn ved CT (29;30).
- Ved mistanke om infiltrasjon av naboorganer (blære eller rektum) eller metastaser basert på klinisk undersøkelse og bildediagnostikk, bør dette kartlegges og det bør tas vevsprøver fra affiserte områder.

1.6.1 Utredningen skal kartlegge

- Sykdommens utbredelse:
 - infiltrasjonsdybde i myometriet

- infiltrasjon i andre naboorganer
- metastaser
- Histologisk subtype og differensieringsgrad (31).
- Det er viktig at utredningen er tilstrekkelig til å identifisere pasienter i henhold til preoperative risikogrupper.

Pasienter med antatt stadium I som tilhører høy- og mellomrisikogrupper, dvs stadium IA, G3, st. IB, G2/G3, og st IA og IB klarcellet, serøs papilær, carcinosarcom og udifferensiert karsinom skal alltid henvises til avdelinger for gynekologisk kreft, samt pasienter med mistanke om ekstrauterin sykdom (stadium >I).

I helseregioner hvor vaktpostlymfeknute teknikk er implementert gjelder egne henvisningskriterer for alle risikogrupper (se [pkt. 1.10](#)).

1.6.2 Differensialdiagnoser

- Inflammatoriske forandringer i endometriet
- Endometriehyperplasi
- Primær ovarialcancer, tubecancer eller andre organer med spredning til endometriet
- Primær cancer i cervix/endocervix med infiltrasjon i endometriet

1.7 Stadieinndeling

Stadium er basert på patologisk anatomisk undersøkelse av operasjonspreparat, bildediagnostikk og funn ved operasjon (revidert av FIGO; the International Federation of Gynecology and Obstetrics i 2009 (32)).

FIGO stadium, 2009

Stadium settes etter bildediagnostikk, funn ved operasjon og patologisk undersøkelse, og er i henhold FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics).

Stadium I

Tumor begrenset til corpus uteri

Stadium 1A: Tumor infiltrasjon <50 % av myometriet.

Stadium 1B: Tumor infiltrasjon ≥50 % av myometriet

Stadium II

Tumor infiltrasjon i cervixstroma, men ikke utenfor livmor.

(Infiltrasjon av kun slimhinnen i cervicalkanalen inkluderes i stadium 1A)

Stadium III

Lokal og/eller regional spredning av tumor

Stadium IIIA: Infiltrasjon i uterus serosa og/eller adnex

Stadium IIIB: Infiltrasjon i vagina og/eller parametriet

Stadium IIIC: Metastase til retroperitoneale lymfeknuter i bekkenet (IIIC1) og eller paraaortalt (IIIC2).

Stadium IV

Tumor infiltrerer blære og eller tarmslimhinner og eller fjernmetastaser

Stadium IVA: Infiltrasjon i blære eller tarmslimhinner

Stadium IVB: Fjernmetastaser inkludert intraabdominale metastaser og/eller metastaser til inguinale lymfeknuter

1.8 Behandling

1.8.1 Primærbehandling

Primærbehandling av endometriecancer er tilpasset stadium og risiko for tilbakefall.

Inklusjon i studier skal alltid tilstrebes der det er mulig.

1.8.2 Antatt stadium I/II

- Man anbefaler minimal invasiv kirurgi hos pasienter med endometriecancer (33-35).
- Total laparoskopisk hysterektomi (TLH) og bilateral salpingo-ooforektomi (BSO) for lavrisiko-pasienter, evt med vaktpostlymfeknute.
- TLH, BSO og glandelevaluering for mellom- og høyrisiko-pasienter.
 - Vaktpostlymfeknute-teknikk (SLN) sidestilles med lymfeglandeltoilette (se [pkt. 1.10](#)).
- Vaginal hysterektomi med BSO kan vurderes hos pasienter hvor anbefalt prosedyre (over) ikke kan gjennomføres pga komorbiditet, og hos selekterte pasienter med lavrisiko endometriecancer.
- Man kan vurdere å la ovariene stå igjen hos pasienter < 45 år med grad 1 endometroid adenocarcinom stadium 1A uten opplagt ovarial eller ekstrauterin sykdom. Tubene bør fjernes.
- Man anbefaler ikke å la ovariene stå igjen hos pasienter med familiehistorie som gir økt risiko for ovarial cancer (BRCA mutasjon, Lynch syndrom etc.).
- Omentreseksjon anbefales ved høyrisiko EC dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner.

- Prøve til cytologi av bukskyllevæske kan tas ved operasjonens start.
- Hos kvinner som ikke vil tåle adjuvant behandling, slik at staging ikke anses som relevant, eller hvor det kirurgiske inngrepet skal være så skånsomt som mulig, kan individuell vurdering mtp å avstå fra fjerning av lymfeknuter og omentektomi gjøres. Disse pasientene kan, etter å ha vært diskutert ved regionalt MDT møte, eventuelt opereres ved lokalsykehus med total laparoskopisk hysterektomi og bilateral salpingo-ooforektomi.
- Hos kvinner som ikke antas å tåle kirurgi, kan strålebehandling eller hormonbehandling vurderes.
- For fertilitetsbevarende behandling, se [kapittel 9](#).

1.8.3 Antatt stadium III/IV

Pasienter vurdert operable:

- Cytoreduktiv kirurgi med mål å fjerne all synlig sykdom, inkludert forstørrede glandler, dersom null restsykdom kan oppnås.

Pasienter vurdert inoperable primært:

Hos denne pasientgruppen kan man, etter diskusjon på tumormøte og med pasienten, tilby neoadjuvant kjemoterapi (i hovedsak i form av 3 kurer Carboplatin AUC5 + Paclitaxel 175 mg/m²) med påfølgende vurdering med billeddiagnostikk og diskusjon på tumormøte etter 3 kurer mtp forsinket primærkirurgi.

I enkelte tilfeller kan palliativ kirurgi utføres for å redusere plager og symptomer.

1.8.4 Restaging

Restaging gjøres kun hos pasienter hvor det vil ha betydning mtp beslutning vedrørende administrasjon av adjuvant behandling, eller inklusjon i studier. Det skal foreligge CT thorax/abdomen/bekken. Restaging i form av glandeltoilette (og omentektomi på indikasjon) med minimalinvasiv kirurgi anbefales.

1.8.5 Adjuvant behandling

Risikogrupper som veiledning for adjuvant behandling

Risikogruppe	
Lav risiko	<ul style="list-style-type: none">• Stadium 1, endometrioid, grad 1–2, <50 % myometrieinfiltrasjon
Intermediær risiko	<ul style="list-style-type: none">• Stadium 1, endometrioid, grad 1–2 >=50 % myometrieinfiltrasjon• Stadium 1 endometrioid, grad 3 <50 % myometrieinfiltrasjon
Høy risiko	<ul style="list-style-type: none">• Stadium 1, endometrioid, grad 3, >50 % myometrieinfiltrasjon
	<ul style="list-style-type: none">• Stadium 1, serøs, klarcellet, carcinosarcom, uddifferensiert og dedifferensiert• Stadium > 1
	<ul style="list-style-type: none">•
	<ul style="list-style-type: none">•
	<ul style="list-style-type: none">•

Adjuvant behandling gis til pasienter i høyrisiko-gruppen samt pasienter med >st I. Adjuvant behandling vil vanligvis være Carboplatin (AUC 5) og Paclitaxel 175 mg/m². Dette gis hver 3. uke, totalt 6 sykluser. Det gjøres avsluttende evaluering etter 6 kurer. Adjuvant kjemoterapi er aktuell for høyrisikopasienter med følgende histologi: Endometrioid adenocarcinom st 1B, grad 3, serøs, klarcellet og karsinosarkomer (36) samt pasienter med ekstrauterin spredning (37).

Adjuvant strålebehandling brukes i andre land for å motvirke bekkenresidiv, men effekten på overlevelse for stadium I er ikke dokumentert (38-40). Det er signifikant toksisitet forbundet med strålebehandling. Vi anbefaler derfor ikke adjuvant strålebehandling som rutine.

Hos kvinner med stadium II, og knapp margin, kan adjuvant strålebehandling vurderes (41).

Individuelle vurderinger gjøres hos pasienter hvor adjuvant kjemoterapi ikke kan administreres, eller hvor det er behov for kombinasjonsbehandling (se adjuvant kjemoterapi).

Adjuvant behandling med progestagener har ikke dokumentert effekt (42;43).

Som nevnt i [pkt. 1.8.3](#), kan neoadjuvant kjemoterapi (NACT) etterfulgt av kirurgi eller supplerende stråleterapi vurderes i hvert enkelt tilfelle hvor pasienten ikke er vurdert operabel primært. Påfølgende kirurgi, stråleterapi eller videre kjemoterapi avhenger av respons på NACT og på sykdomsbildet. Individuelle vurderinger gjøres.

Palliativ strålebehandling er aktuelt ved blødning hos pasienter som ikke er kandidater for kirurgi.

Ved hormonreseptorpositive tumorer kan hormonbehandling være aktuelt hos denne pasientgruppen.

1.9 Komplikasjoner

Peroperative

- Blødning: Skade på store kar (spesielt ved lymfeknutefjerning); diffus blødning (38) (A)
- Blære-/tarm-skade
- Allergisk reaksjon på tracer (brukt ved SLN)
- Anestesikomplikasjoner

Postoperative

- Hematom
- Infeksjon, overfladisk og dyp (antibiotikaproylakse gis peroperativt)
- Tromboemboliske. Alle skal ha tromboseproylakse
- Blæreparese, spesielt ved utvidet hysterektomi (nerveskade)
- Lymfødem etter lymfeknutetoilette i 5–40 %
- Lymfecyster på bekkenveggen
- Brokk
- Vaginaltopp dehiscence
- Fisteldannelse

1.10 Vaktpostlymfeknuteteknikk

Fjerning av lymfeknuter for stadieinndeling vurderes tradisjonelt i henhold til risikogrupper (44;45). (se også [pkt. 1.6.1](#)). Lymfadenektomi har ikke vist økt overlevelse (46;47). Vaktpostlymfeknuteteknikk (Sentinel node, SLN) har vist høy sensitivitet og spesifisitet mtp å detektere lymfeknutemetastaser hos kvinner med endometriecancer

for alle risikogrupper (48-51), og er sidestilt med lymfadenektomi mtp staging. Eksisjon av forstørrede lymfeknuter (over 1 cm) i bekkenet og paraaortalt skal foretas (52).

I helseregioner hvor SLN teknikk er innført skal pasienter henvises til sykehus med regionalt ansvar for behandling av gynekologisk kreft, med mindre regionale retningslinjer tilsier annen pasientflyt.

SLN prosedyre

Ved SLN prosedyre må en etablert SLN algoritme følges (53). Indocyaneen green (ICG) er gullstandard for SLN ved minimal invasiv kirurgi.

ICG 1.25 mg/ml, dvs 25 mg ICG pulver fortynnes i 20 ml sterilt vann. Fire ml ICG-blanding injiseres i cervix; 0.5–1 ml dypt i stroma og 0.5–1 ml submucosalt kl 3 og 9 før applikasjon av vaginal-rør. Sakte injeksjon.

Hos pasienter hvor SLN og patologisk ultrastaging er gjennomført regnes følgende som positive lymfeknuter (st IIIC):

- Makrometastaser (>2.0 mm) og micrometastaser (<0.2 mm – 2.0 mm).
- Isolerte tumor celler (ITCs) regnes ikke som metastatisk sykdom da det ikke er konsensus internasjonalt mtp behov/indikasjon for adjuvant behandling (54-56).

1.11 Pasientinformasjon

1.11.1 Preoperativ informasjon bør omfatte

- Funn som er gjort (ved vevsprøver og andre preoperative undersøkelser)
- Plan for videre behandling; planlagt inngrep (operasjonssnitt) med presisering av hvilke organer som skal fjernes (livmor, eggledere, eggstokker, eventuelt oment, lymfeknuter), muligheten for utvidelse av inngrepet utover det planlagte dersom sykdomsutbredelsen tilsier dette (f.eks. konvertering til laparotomi, tarmoperasjon, utlagt tarm)
- Komplikasjoner til inngrepet (se [pkt. 1.9](#))
- Man bør også opplyse om forhold knyttet til den postoperative fasen, som behov for innlagt blærekateter, intravenøs væsketilførsel, samt antatt liggetid i avdelingen og behov for sykemelding.

1.11.2 Postoperativ informasjon bør omfatte

- Forløp av og funn gjort ved primæroperasjonen

- Plan for videre behandling dersom dette er aktuelt, samt planlagt oppfølging når histologisk svar foreligger
- Fordeler og ulemper og dokumentasjonsgrunnlaget for ev. tilleggsbehandling bør særlig diskuteres med pasienter der det kan være tvil om indikasjonen
- Aktuelle studier for inklusjon av pasienten
- Forholdsregler vedrørende karbad, samleie og fysisk aktivitet. Forholdsregler for å forebygge utvikling av lymfødem dersom pasienten har fått utført lymfadenektomi, samt informasjon om nytte av fysioterapi/lymfødembehandling ved lymfødem.

1.11.3 Organisering av behandling

Høy- og mellomrisikopasienter i antatt FIGO stadium I og alle pasienter med FIGO stadium >I skal henvises til avdeling med spesialkompetanse innen behandling av gynekologisk kreft. I regioner som tilbyr vaktpostlymfeknuteteknikk skal alle risikogrupper henvises til avdeling med spesialkompetanse innen behandling av gynekologisk kreft, med mindre regionale retningslinjer tilsier annen pasientflyt (1).

1.12 Oppfølging og kontroller etter primærbehandling

1.12.1 Kontroller og prøvetaking

Gevinsten av skjematisk rutinekontroller etter behandling for endometriecancer er dårlig dokumentert (57). Det er vist at rutinekontroller i liten grad fanger opp asymptomatiske residiv (58) (C). Det er liten evidens for verdien av dagens oppfølgingsrutiner, og det pågår for tiden en studie ved 10 norske sykehus som skal se nærmere på dette (59).

Det anbefales individuelt tilpasset oppfølging der hensynet til pasientens livskvalitet vektlegges (60) (C), særlig der residiv ikke kan ha et kurativt siktemål.

Kvinnene bør, uavhengig av kontrollopplegg, informeres om å ta kontakt med lege ved blødning i intervallene mellom kontrollene.

Rutinekontroller kan i samråd med pasienten gjennomføres hos fastlege, gynekolog eller spesialavdeling.

Grupper som utfra tidligere behandling, alder og allmenntilstand potensielt kan tilbys kurativ behandling ved et lokalt residiv, bør kontrolleres av gynekolog.

Veiledende kontrollintervall inntil nye retningslinjer foreligger:

1. og 2. år: 3–4 kontroller årlig
3. til 5. år: hver 6 mnd

Kontrollen består av klinisk undersøkelse, inkludert gynekologisk undersøkelse med UL. Klinisk undersøkelse kan suppleres med CT og MR bekken på indikasjon.

Ved mistanke om residiv tas biopsi.

1.12.2 Postoperativ hormonsubstitusjon

Peroral hormonsubstitusjon er omdiskutert, men med lite dokumentasjonsgrunnlag.

Det er ikke vist at risikoen for residiv eller total overlevelse påvirkes av hormonsubstitusjon etter behandling for endometriecancer (61;62).

For kvinner radikalt behandlet for endometriecancer Stadium I med klimakterielle plager bør hormonsubstitusjon vurderes.

Det er ikke dokumentert at man bør vente et visst tidsrom etter avsluttet behandling før hormoner gis.

Det er ikke vist at bruk av kombinasjonen østrogen-gestagen har noen fordeler sammenliknet med bruk av bare østrogen.

Det er mindre motforestillinger mot lokal behandling med østriol, da det gjennom godt østrogeniserte slimhinner er minimal absorpsjon av medikamentet (63)

1.13 Behandling av tilbakefall (residivbehandling)

Før oppstart av behandling skal residiv verifiseres histologisk med biopsi.

Det skal klargjøres om behandlingen har kurativ, livsforlengende eller palliativ intensjon (64).

Inklusjon i studier skal alltid etterstrebes hvis mulig.

1.13.1 Kirurgi

Kirurgi vurderes for selekterte pasienter.

Bekkeneksenterasjon kan være aktuelt ved isolert lokalt, sentralt residiv i tidligere strålebehandlet område dersom fri margin kan oppnås.

Kirurgi vurderes ved solitær hjerne-, lunge-, og levermetastase, eller ved residiv i lymfeknuter.

Aktuell palliativ kirurgi:

- Avlastende stomi fra urinveier / tarmsystemet
- Ved truende fraktur

1.13.2 Strålebehandling

Strålebehandling med kurativ intensjon er indisert hos pasienter som har et isolert vaginalt residiv etter kirurgi. Strålebehandling er også indisert for palliasjon av symptomer relatert til lokale residiv og systemisk sykdom.

1.13.3 Medikamentell behandling

1.13.3.1 Hormonbehandling

Biopsi av residivsvulst bør gjøres da det kan være forskjell i hormonreseptorstatus i primær og residiv svulst. Grad 1 eller 2 endometroide svulster har størst sannsynlighet for å være reseptor positive, og har følgelig størst sannsynlighet for behandlingsrespons. Behandlingen kan pågå til progresjon. Det er få bivirkninger (65).

Man kan oppnå ca samme responsrate med endokrin behandling som med kjemoterapi ved ER/PR positivitet.

- Megace: Eneste gestagen på markedet i Norge godkjent for cancerbehandling (Megace, Megestrolacetat, 160 mg x1).
- Provera, Medroxyprogesteron, 200 mg x1.

Aromatasehemmer

- Femar, Letrozole, 2.5 mg x1
- Aromasin, Eksemestan, 25 mg x1

1.13.3.2 Kjemoterapi

Gevinst av behandling med kjemoterapi utover førstelinje er usikker (66). For andrelinje behandling kjemoterapi foreligger ingen etablert klinisk standard for behandling. Ved residiv er platinumbaserte regimer, antracykliner og taxaner mest vanlig brukt alene eller i kombinasjoner (67). Tumorrespons er godt dokumentert og gir lengre tid til progresjon, men det er usikker effekt på overlevelse. Studiene viser betydelig toksisitet. Hensynet til pasientens allmentilstand og livskvalitet må derfor veie tungt (68).

Kombinasjonsbehandling:

Carboplatin + Paclitaxel x 6 er førstevalg.

Doxorubicin + Cisplatin har vist høyere responsrate og PFS enn Doxorubicin singel (69), således kan Doxorubicin + Cisplatin eller Carboplatin gis til pasienter som vil tåle dublett-behandling, hvor Taxol er kontraindisert.

Enkeltstoffer:

Enkeltstoff har responsrate på 15–40 %.

Enkeltstoff gis til pasienter med recidiv som oppstår <6 mnd etter avsluttet primærbehandling, eller som ikke tåler kombinasjonsbehandling. De mest brukte stoffene er:

Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel, Carboplatin, Cisplatin

1.13.3.3 Persontilpasset behandling

I Norge i dag er det ikke tilbud om persontilpasset behandling av kvinner med endometriecancer.

Hos kvinner med serøs corpuscancer og overekspresjon av HER2/neu er det demonstrert at Herceptin/Trastuzumab i tillegg til Carboplatin og Paclitaxel gir økt overlevelse, både ved recidiv og ved metastatisk sykdom i første linje (stadium III og IV) (70).

Keynote 158-studien viste lovende responsrate og sykdomskontroll ved behandling med Pembrolizumab hos kvinner med MSI-H tumores og tilbakefall etter tidligere behandling av EC (71).

Kombinasjon av Lenvatinib (tyrosinkinasehemmer) og Pembrolizumab (PD-1 hemmer) har vist klinisk signifikant responsrate hos kvinner med tilbakefall av corpuscancer uavhengig av MSI-status (72).

Dostarlimab (PD-1 hemmer) har i en fase 1 studie vist responsrate hos 42 % av kvinner med avansert corpuscancer (stadium III, IV) eller tilbakefall, med deficient mismatch mutation repair mechanism (dMMR) (73).

ENGOT-EN3/NSGO-PALEO, en fase-II-studie, viste at Palbociclib (CDK4/6 hemmer) i tillegg til Letrozol gav økt PFS og sykdomskontroll enn Letrozol pluss placebo, hos kvinner med østrogenreseptor-positiv, residiverende eller avansert (stadium IV) EC (74).

Kvinner kan henvises til ekspertpanelet for vurdering av ovennevnte behandling.

1.13.3.4 Organisering av behandling

Behandling av metastaserende og residiverende sykdom bør konsulteres med avdeling med spesialkompetanse innen behandling av gynekologisk kreft.

1.13.4 Fertilitetsbevarende behandling

Endometriecancer hos fertile kvinner er sjeldent. Bare 4 % av pasienter med endometriecancer er under 40 år (75). Yngre og premenopausale kvinner med endometriecancer har en bedre prognose enn eldre fordi de oftere blir diagnostisert med tidlig stadium og lavgradig sykdom (75).

Konservativ behandling av endometriecancer er basert på medisinsk behandling med progesteron. Det aller viktigste for å kunne vurdere konservativ behandling ved endometriecancer er klinisk og patologisk tumorkarakterstikk samt velge riktig medisinsk behandling.

Indikasjoner for fertilitetsbevarende behandling:

- Endometroid adenokarsinom grad 1. Re-gransket av gynonkologisk patolog.
- Sykdom begrenset til endometriet.
- Ingen infiltrasjon i myometriet på MR
- Ingen tegn til ekstrauterin spredning
- Alder 40 år, relativ indikasjon.
- Sterkt ønske om å bevare fertilitet.
- Ingen kontraindikasjon for medisinsk behandling med progesteron
- Informert samtykke med en forståelse at dette ikke er standard behandling og gir høyere residiv risiko.
- Pasienten skal henvises gyn-onkologisk avdeling.

Det anbefales fraksjonert abrasio fremfor endometriebiopsi for bedre bedømmelse av tumorgrad (76). MR tas for å bedømme infiltrasjon i myometriet samt vurdere adenex og bekkenglandler. Pasienten må akseptere tett oppfølging under behandlingen. Det må informeres om at det anbefales senere hysterektomi etter evt svangerskap eller ved behandlings svikt.

Behandling

- Megestrol acetat (MA) 160–320 mg/dag (77). (Megace).
- Hormonspiral (78).

Behandlingsvarighet: 6 mdr før ny kontroll med fraksjonert abrasio og gynekologisk undersøkelse.

Responstrate ved konservativ behandling av endometriekarsinom er ca 75 % (79;80).

Residivfrekvens er 30–40 % (80).

Standard behandling med hysterektomi bør utføres hos de som ikke responderer på behandlingen. Kontinuerer ytterligere 6 mdr med progesteron hos de med respons som ønsker å utsette evt graviditet (81).

Selv om progesteron reseptor status kan predikere behandlingsrespons, er det ikke nødvendig med rutine progesteron status da 50 % av progesteron negative pasienter også responderer på progesteron behandling (82).

Graviditet er assosiert med redusert risiko for endometriecancerresidiv. Ved behandlingsrespons etter 6 mdr behandling med progesteron anbefales å forsøke å bli gravid raskt evt. henvise til infertilitetsbehandling.

Det anbefales hysterektomi og BSOE etter graviditet. Å evt beholde eggstokker kan vurderes i hvert enkelt tilfelle, avhengig av pasientens alder og genetiske risikofaktorer.

1.14 Genetikk

Arvelig endometriecancer er en del av Lynch syndrom (LS). Syndromet gir nedarvet økt risiko for hovedsaklig colorectal- og endometriecancer, men også for prostatacancer, ovarialcancer, cancer i øvre urinveier og øvrige gastrointestinaltractus.

LS er en autosomal dominant nedarvet tilstand som er forårsaket av germline mutasjon i ett av flere DNA mismatch reparasjonsgener (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* og *PMS2*) og *EPCAM* (83-85).

Livstidsrisiko: for EC varierer fra 43–57 %, og risiko varierer mellom de ulike gener (86).

Gjennomsnittsalder: 46–54 år (86-88), gjennomsnittlig debut alder er 50 år.

Kvinner med LS har 40–60 % sjanse for å debutere med EC som første kliniske manifestasjon. Ved å tilby rutinemessig analyse av svulstvev fra endometriecancere, vil dette øke deteksjon av LS, noe som er hensiktsmessig for å fremme tidlig deteksjon, screening og forebygging av andre LS-assosierte kreftformer. Kontrollopplegg vil ta sikte på å enten hindre kolorectalcancer (CRC) eller oppdage det tidlig. Dødeligheten av CRC er høyere enn ved EC (89-91).

Tumor screening anbefales av alle EC for å identifisere pasienter med LS (92;93). Kombinert MSI-, metylering- og IHC-analyse er nyttig, for enkelte bærere har en MSI-positiv tumor uten IHC-defekt (94;95).

1.14.1 Diagnostisk gentest

Alle med EC kan tilbys diagnostisk gentest av DNA mismatch reparasjonsgener (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* og *EPCAM*) i forbindelse med behandling. Omlag 25 % av LS mutasjonsbærere debuterte med EC i alderen > 60 år, og ved aldersgrense for genetisk testing på 50 år vil bare 25–40 % av tilfellene bli fanget opp (96). Kriterier for genetisk utredning ved EC i familien

- 1 familiemedlem med EC eller CRC ≤ 50 år
- 2 familiemedlemmer med EC uansett alder
- 1 kvinne med både EC og CRC uansett alder
- 1 kvinne med EC som har minst 1 førstegradsslektning (foreldre, søsken eller barn) med CRC
- Påvist mikrosatelittinstabilitet (MSI) eller unormal immunhistokjemi (IHC) etter undersøkelse av svulstvev
 - IH/MSI bør utføres rutinemessig i forbindelse med behandling av alle EC uavhengig av alder og histologisk subtype. Pasienten informeres av behandlende lege om at analysen kan avdekke arvelig årsak.
 - Kombinert MSI-, metylering- og IHC-analyse kan vise seg nyttig, da noen bærere kan ha en MSI-positiv tumor uten IHC-defekt (97).
 - Ved påvist MSI skal *BRAF* V600E og/eller *MLH1* promoter hypermetylering være utelukket
- I tilfeller der affisert slektning ikke er tilgjengelig, kan friske familiemedlemmer vurderes testet prediktivt etter genetisk veiledning.

1.14.2 Kontrollopplegg ved påvist mutasjon

Nytte av screening for endometrie cancer er dokumentert for tidlig diagnose, men ikke for overlevelse (35;57).

Årlig gynekologisk undersøkelse fra 35 årsalder (25).

- Vaginal ultralydundersøkelse av endometriets tykkelse og av ovarier.
- Endometriebiopsi på indikasjon eller ved usikre funn (32)
- CA125, HE4, CEA

Urinstix (hematuri) hos fastlege årlig fra 30 års alder.

Koloskopi hvert annet år fra 25 år. Ved påvist adenomatøs polypp, ny kontroll etter ett år. Viser for øvrig til [Handlingsprogram tykk- og endetarmskreft](#) kap. 4.

1.14.3 Risikoreduserende tiltak

Gestagen spiral synes å reduserer risiko for endometriecancer, særlig type I tumor. Ved alder > 35 år er dette anbefalt i høyrisiko-gruppen, men er ikke dokumentert (25;98).

P-pille er vist å minske risiko for EC, men er ikke dokumentert i høyrisiko gruppen (99).

Hysterektomi, bilateral salpingektomi evt med bilateral oophorectomi kan vurderes ved 45–50 års alder, avhengig av familiehistorie/type mutasjon. Beslutning tas av pasienten i samråd med gynekolog/genetiker.

1.14.4 Andre sjeldne genetiske tilstander med økt risiko for endometriecancer

Cowden syndrom: EC kan også skyldes genfeil i *PTEN* (Cowden syndrom).

Det er få data angående dette sjeldne syndromet; tilgjengelige studier rapporterer en livstidsrisiko for EC fra 13–28 % (100;101).

1.15 Sjeldne svulster

Uterine sarkomer, se eget kapittel i Nasjonal veileder i Gynekologisk Onkologi (102); <https://www.legeforeningen.no/contentassets/04d0b3c134ac4b12aa1a03c3a2666585/veileder-i-gynekologisk-onkologi-2009.pdf>. Kommentar

1.15.1 Palliativ behandling – Nasjonalt handlingsprogram

Helsedirektoratet har utgitt [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen](#) (103) med anbefalinger om palliativ behandling for kreftpasienter.