

Allt bättre diagnostik och behandling vid endometriecancer

Handläggningen av patienter med endometriecancer har förändrats under de senaste åren. Bland annat har ett nationellt vårdprogram införts och diagnostik och behandling vässats. Prognosen är god med 85 procents 5-årsöverlevnad.

SAHAR SALEHI, bitr överläkare, kvinnokliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
KARIN STÅLBERG, med dr, överläkare, kvinnokliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
JANUSZ MARCICKIEWICZ, med dr, överläkare, kvinnokliniken, Hallands sjukhus Varberg

PER ROSENBERG, med dr, överläkare, onkologiska kliniken, Linköpings universitetssjukhus
HENRIK FALCONER, docent, överläkare, kvinnokliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
 henrik.falconer@karolinska.se

Endometriecancer, dvs cancer som utgår från livmoderslemhinnan (corpuscancer, livmoderkroppscancer), är den vanligaste gynekologiska cancersjukdomen i Sverige och den sjätte vanligast förekommande cancersjukdomen hos kvinnor. Årligen drabbas drygt 1300 kvinnor i Sverige [1]. Medianålder vid insjuknande är 69 år, och <10 procent drabbas före 50 års ålder.

Mycket talar för att den stigande incidens som ses i hela västvärlden är associerad med livsstilsfaktorer, eftersom riskfaktorer för endometriecancer inkluderar övervikt och diabetes mellitus [2, 3]. I USA har fetmaepidemin lett till kraftigt ökad incidens av endometriecancer, och med en ökande andel överviktiga kvinnor i Västeuropa kan vi förvänta oss en liknande utveckling även i Sverige (Fakta 2).

De vanligaste symtomen vid endometriecancer är postmenopausal blödning och i mindre utsträckning ökad/onormal flytning. Majoriteten av kvinnorna reagerar tidigt på dessa symtom och söker gynekolog/allmänläkare, varför de allra flesta kan diagnostiseras i tidigt stadium. Diagnosen ställs i de flesta fall med förenklad endometriebiopsi på gynekologisk mottagning. I de fall man inte lyckas få en representativ biopsi bör man i första hand utföra hysteroskopi, eftersom denna metod har betydligt högre sensitivitet än den tidigare etablerade standarddiagnostiken med fraktionerad abrasion [4].

5-årsöverlevnaden vid endometriecancer i Sverige är 85 procent, vilket återspeglar att de flesta kvinnor erhåller diagnos och därmed behandling vid tidigt stadium. Prognosen beror av hur djupt tumören invaderar livmodermuskulaturen, tumörstorlek, kvinnans ålder, tumörstadium och lymfogen spridning [5, 6].

En kvinna som diagnostiserats med endometriecancer remitteras till kvinnoklinik eller tumörkirurgiskt centrum vid

»... de flesta kvinnor erhåller diagnos och därmed behandling vid tidigt stadium.«

FAKTA 1. Förändringar av handläggningen

De största förändringarna av handläggningen av endometriecancer i Sverige under de senaste 5 åren.

- Centralisering av kirurgin för patienter med prognostiskt ogynnsamma faktorer
- Ökad andel patienter som behandlas enbart med kirurgi samt ökad andel minimalinvasiv kirurgi
- Mer avancerad diagnostik och kirurgisk behandling
- Bättre selektion av patienter som kan ha nytta av postoperativ adjuvant behandling
- Nationellt vårdprogram som bla medfört mer enhetligt omhändertagande
- Systematisk registrering i nationellt kvalitetsregister

FAKTA 2. Riskfaktorer för endometriecancer

- Obesitas
- Diabetes mellitus
- Polycystiskt ovariesyndrom (PCOS)
- Hög ålder
- Tidig menarke, sen menopaus
- Nulliparitet
- Tamoxifenbehandling
- Hormonersättningsterapi utan gestagenttillägg
- Ärftlighet (Lynchs syndrom)

universitetssjukhus beroende på de lokala förhållandena inom det enskilda landstinget.

Stora förändringar av handläggningen

Under de senaste 5 åren har genomgripande förändringar gjorts i handläggningen av endometriecancer i Sverige (Fakta 1). År 2011 publicerades det första nationella vårdprogrammet, vilket innebar ett paradigmskifte i synen på diagnostik och behandling av endometriecancer i Sverige. Kirurgin har utvecklats från en relativt enkel standardoperation till ett individualiserat ingrepp, som i många fall är tekniskt utmanande och som i allt högre grad utförs med minimalinvasiv teknik. På samma sätt har den adjuvanta onkologiska behandlingen förändrats, och den kirurgiska stadiindelningen har fått större inverkan på postoperativ strålbehandling och kemoterapi. Till grund för denna förändring ligger morfologiska, genetiska och kliniska studier.

Endometriecancer delas traditionellt in i två undertyper, typ I och II, där typ I domineras av högt till måttligt differentierad endometrioid histologi och typ II av icke-endometrioid histologi (serös, klarcellig och karcinosarkom) och lågt differentierad endometrioid [7]. Typ I är associerad med endo-

SAMMANFATTAT

Morfologiska och genetiska studier ligger till grund för en ny klassificering av endometriecancer.

Omfattningen av den kirurgiska behandlingen baseras på risken för lymfkörtelmetastasering.

Värdet av körtelutrymning och adjuvant behandling är omdebatterat.

Biomarkörer, sentinel node-teknik och nya radiologiska

metoder kan sannolikt minska behovet av körtelutrymning i framtiden.

Målriktad behandling baserad på tumörens mutationsmönster är under utveckling.

Ett nationellt vårdprogram infördes 2011 och har bla medfört mer enhetligt omhändertagande.

Systematisk registrering av endometriecancer görs i nationellt kvalitetsregister sedan 2012.

TABELL I. Kirurgisk FIGO-stadieindelning av endometrie-cancer (FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics).

Stadium	Tumörutbredning
Stadium I	Tumören begränsad till corpus uteri
Stadium IA	Tumören begränsad till endometrieslemhinnan eller myometrieinvasion <50 procent
Stadium IB	Myometrieinvasion ≥50 procent
Stadium II ¹	Tumörväxt i cervix men inte utanför uterus (stromainvasion i cervix)
Stadium III ²	Tumör utanför uterus
Stadium IIIA	Tumören invaderar uterus serosa och/eller adnexa
Stadium IIIB	Vaginala metastaser eller parametrieinväxt
Stadium IIIC	Metastaser till bäckenlymfkörtlar och/eller paraaortala lymfkörtlar
Stadium IIIC1	Lymfkörtelmetastaser enbart i bäckenet
Stadium IIIC2	Paraaortala lymfkörtelmetastaser med eller utan positiva körtlar i bäckenet
Stadium IV	Fjärrmetastaser eller engagemang av blåslemhinnan eller tarmslemhinnan
Stadium IVA	Tumörinvasion av blåsan och/eller tarmmukosan
Stadium IVB	Fjärrmetastaser inklusive intraabdominella metastaser och/eller inguinala lymfkörtlar

¹ Enbart körtelengagemang i endocervix klassificeras som stadium I på basis av utbredning i uterus.

² Positiv bukspoljvätska eller ascites rapporteras separat utan att ändra stadieindelning.

metriehyperplasi, övervikt och östrogen- och progesteronreceptorpositivitet och uppvisar avsevärt bättre prognos än typ II.

Cancer Genome Atlas Research Network har kartlagt mutationsmönstret vid endometrie-cancer och påvisat tydliga skillnader mellan de båda typerna. Nyligen redovisade data talar dessutom för skillnader inom dessa grupper; god prognos förefaller vara associerad med mutationer i PTEN (fosfatasesubstanshomolog), PIK3C (fosfatidylinositol 3-kinas, katalytisk subenhet), ARID1A (AT-rich interactive domain 1A), medan mutationer i TP53 (tumörprotein p53) är starkt kopplade till sämre överlevnad [8]. Resultaten från Cancer Genome Atlas öppnar för genomisk analys på individnivå och i förlängning för målriktad terapi.

En orsak till den sämre prognosen vid endometrie-cancer typ II är förekomst av disseminerad sjukdom redan vid diagnos. Mycket talar emellertid också för ockult tumorspridning till lymfkörtlar (både pelvint och paraaortalt), även då sjukdomen uppfattas vara isolerad till uterus [6]. Detta har lett till en intensiv debatt om huruvida kvinnor med endometrie-cancer ska erbjudas körtelutrymning i samband med hysterektomi, där värdet av körtelstatus ställs mot den ökade kirurgiska morbiditeten. Indikationen för adderad lymfkörtelutrymning är i dagsläget enbart diagnostisk och utförs för att styra den adjuvanta behandlingen.

Terapeutisk effekt av lymfkörtelutrymning har påvisats i enstaka retrospektiva analyser men motsägs av resultaten från randomiserade studier [9, 10]. Situationen kompliceras ytterligare av bristen på internationell samstämmighet avseende definitionen av paraaortal körtelutrymning, där såväl tydliga riktlinjer för anatomiska begränsningar som kvalitetsvariabler saknas.

Stora förhoppningar ställs därför till utveckling av icke-invasiva metoder för riskbedömning. Ett flertal prognostiska biomarkörer har identifierats, och i Sverige används i dag DNA-ploidi rutinmässigt vid riskgruppering inför kirurgi. Vidare har avsaknad av östrogen- och progesteronreceptorer i biopsimaterial visat stark korrelation till både lymfkörtelmetastasering och sämre prognos [11].

Nuvarande riskgruppering

Bilddiagnostik och histologi utgör grunden för den preoperativa riskbedömningen som avgör vilken kirurgi patienten bör erbjudas. Djup tumörinväxt i myometriet är starkt kopplad till förekomst av lymfkörtelmetastaser, och både MR och ultraljud har hög diagnostisk tillförlitlighet. För närvarande finns två preoperativa riskgrupper: lågrisk och högrisk (Fakta 3). Med risk avses risk för återfall i sjukdom, risk för disseminer-

ad sjukdom och risk för död i sjukdom. Postoperativt, då den slutgiltiga histologiska bedömningen föreligger, görs ännu en riskgruppering för att avgöra behov av adjuvant behandling.

Dagens behandling

Tumör begränsad till uterus. Kirurgi utgör grunden för både stadieindelning och kurativ behandling. Den kirurgiska behandlingen vid lågrisk-endometrie-cancer innefattar hysterektomi och bilateral salpingooforektomi. Ingreppet bör ske laparoskopiskt, eftersom detta är skonsammast för patienten [12] (Tabell I).

Vid högrisk-endometrie-cancer utvidgas kirurgin till att omfatta även pelvin och paraaortal lymfkörtelutrymning upp till vänster njurvenshöjd. Operationen bör utföras vid tumörkirurgiskt centrum antingen med laparotomi eller med laparoskopisk om sådan kompetens föreligger. Värdet av adjuvant behandling är omdebatterat, men det finns i dagsläget ingen evidens för att vare sig strål- eller cytostatikabehandling förlänger överlevnaden [13]. Däremot minskar såväl brakyterapi som extern strålbehandling risken för lokalrecidiv [14]. Användning av adjuvant recidivprofylax ska emellertid ställas mot den mycket goda effekten av strålbehandling vid eventuellt lokalrecidiv.

Tumörutbredning utanför uterus. Det är ovanligt med avancerad endometrie-cancer, och val av behandlingsmodalitet bör individualiseras baserat på tumörens utbredning, patientens ålder och eventuell samsjuklighet. Den kirurgiska behandlingen vid disseminerad sjukdom omfattar i stort samma principer som vid ovarialcancer, vilket innebär kirurgi till makroskopisk tumörfrihet [15].

Extern strålbehandling har i allmänhet god effekt vid extrauterin tumörutbredning i bäckenet, och vid mer avancerade stadier tycks postoperativ kemoterapi öka överlevnaden med ca 25 procent jämfört med enbart postoperativ radioterapi [16].

I palliativa situationer rekommenderas hysterektomi för

FAKTA 3. Preoperativa riskgrupper

Preoperativ högriskgrupp

- Endometrie-cancer typ II, DNA-aneuploidi och myometrieinvasion >50 procent samt extrauterin tumörutbredning

Preoperativ lågriskgrupp

- Övriga tumörer, dvs högt/medelhögt differentierade endometrioida adenocarcinom, myometrieinvasion <50 procent och diploid DNA-analys samt begränsning till corpus uteri

»Prognosen vid endometriecancer är generellt sett god, och den stora utmaningen är att identifiera de kvinnor som löper risk för återfall och död.«

att förebygga vaginala blödningar, och strålbehandling av hela eller delar av bäckenet kan övervägas.

Recidiv. Lokalrecidiv och isolerade recidiv utanför bäckenet kan med framgång behandlas kirurgiskt, även vid mer omfattande utbredning i bäckenet (då bäckenutrymning kan bli aktuell). Vid disseminerat återfall rekommenderas inte kirurgi. Isolerade vaginala recidiv kan även botas framgångsrikt med strålbehandling (brakyterapi och/eller extern). Kemoterapi på palliativ indikation kan också bli aktuell. Hormonell behandling vid receptorpositiva tumörer är ett alternativ för kvinnor med recidiverande sjukdom där annan behandling inte är möjlig [17].

Framtida behandlingsalternativ

Individualiserad behandling spås få en allt större roll vid behandling av maligniteter i framtiden. Patienternas individuella biomarkörstatus har redan i dag stor betydelse för behandling av bröstcancer, malignt melanom och leukemi. Stora förhoppningar knyts nu till riktade terapier även vid endometriecancer, och resultaten från bl a Cancer Genome Atlas kan komma att styra framtidens läkemedelsprövningar.

Potentiella kandidater är t ex hämmare av mTOR (mammalian target of rapamycin), HDAC (histondeacetylas) och PARP (poly-ADP-ribos-polymeras) [18]. Studier med bevacizumab (angiogeneshämmare) givet som enda behandling eller i kombination med temsirolimus (mTOR-hämmare) vid recidiverande eller avancerad sjukdom efter tidigare behandling har visat positiv effekt på överlevnaden [19]. Det vetenskapliga stödet är dock ännu begränsat, och målriktad behandling ska enbart ges inom ramen för kliniska studier.

Optimal behandling ännu oklar

Prognosen vid endometriecancer är generellt sett god, och den stora utmaningen är att identifiera de kvinnor som löper risk för återfall och död. Det senaste decenniet har inneburit stora förändringar av synen på endometriecancer i Sverige. Den optimala behandlingen av drabbade kvinnor är emellertid ännu oklar.

De viktigaste kontroverserna rör betydelsen av lymfkörtelutrymning och postoperativ adjuvant behandling. Det pågår för närvarande flera internationella multicenterstudier som förhoppningsvis kommer att klargöra handläggningen. Från svenskt håll kan vi också förvänta oss resultat från nationella kvalitetsregister inom ett par år. Utveckling av sentinel node-teknik, biomarkörer och förfinade radiologiska metoder kommer troligen att minska behovet av lymfkörtelutrymning. Behandlingen vid endometriecancer blir alltmer individanpassad, och målriktad terapi får sannolikt stor betydelse i framtiden.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Cancer i siffror 2013. Stockholm: Socialstyrelsen; 2013. Artikelnr 2013-6-5.
2. Bergström A, Pisani P, Tenet V, et al. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer*. 2001;91:421-30.
3. Luo J, Beresford S, Chen C, et al. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2014;111:1432-9.
4. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, et al. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80:1131-6.
5. Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis. *Gynecol Oncol*. 2014;133:216-20.
6. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2008;109:11-8.
7. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15:10-7.
8. Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C, Schultz N, Chamiack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497:67-73.
9. ASTEC study group; Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009;373:125-36.
10. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*. 2010;375:1165-72.
11. Trovik J, Wik E, Werner HM, et al. Hormone receptor loss in endometrial carcinoma curettage predicts lymph node metastasis and poor outcome in prospective multicentre trial. *Eur J Cancer*. 2013;49:3431-41.
12. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:763-71.
13. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet*. 2000;355:1404-11.
14. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2010;375:816-23.
15. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2010;118:14-8.
16. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, et al. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD010681.
17. Martin-Hirsch PL, Jarvis G, Kitchener H, et al. Progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001040.
18. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol*. 2014;15:e268-78.
19. Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2011;29:2259-65.

■ SUMMARY

Endometrial cancer is the most common gynecological cancer in developed countries and the observed rise in incidence is mainly caused by life style factors including obesity and diabetes. The management of the disease has undergone major changes in the past 5–10 years. Morphological and genetic studies constitute the basis for the new classification of the disease, and data emerging from the Cancer Genome Atlas suggest that genomic patterns differ within the two types of endometrial cancer. The prognosis seems to be related to occult lymphatic spread but the role of lymphadenectomy is heavily debated. Development of novel biomarkers, sentinel lymph node technique and refined radiological methods may reduce the need of comprehensive staging in the future. The results from the Cancer Genome Atlas suggest that women with endometrial cancer may benefit from »targeted therapies« in the evolving era of personalised medicine.