



Kirurgisk behandling af endometriecancer

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

28. juni 2021 (DGCG)

Administrativ godkendelse

6. juli 2021 (Sekretariatet for Kliniske
Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 28. juni 2023

INDEKSERING

DGCG, C. corpus uteri

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Behandling af primær sygdom (Hysterektomi).....	2
Lymfadenektomi	2
Non-endometrioid histologiske undertyper	3
Avanceret endometriecancer	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	5
Behandling af primær sygdom (Hysterektomi).....	5
Lymfadenektomi	8
Non-endometrioid histologiske undertyper	18
Avanceret endometriecancer	19
4. Referencer	21
5. Metode	25
6. Monitorering	26
7. Bilag	27
8. Om denne kliniske retningslinje.....	28

1. Anbefalinger (Quick guide)

Behandling af primær sygdom (Hysterektomi)

1. Minimal invasiv kirurgi bør være standardbehandling til patienter med lav- og intermediær-risiko endometriecancer (A)
2. Minimal invasiv kirurgi kan tilbydes patienter med høj-risiko endometriecancer (B)
3. Vaginal hysterektomi kombineret med BSO bør kun udføres, såfremt der er relativ eller absolut kontraindikation imod et abdominalt eller laparoskopisk indgreb, samt hos selekterede patienter med sikker lav-risiko stadium I sygdom (C)
4. Patienter med stadium II sygdom skal behandles med simpel hysterektomi (C)
5. Ved påvist eller mistænkt parametriel indvækst behandles med radikal hysterektomi (C)

Lymfadenektomi

6. SN kan anvendes som staging procedure (A)
7. Der er ikke indikation for lymfadenektomi til lav-risiko patienter, men SN kan anvendes hvis der er invasion i myometriet (A)
8. Arbejdsgruppen anbefaler lymfeknudestaging ved intermediær-risiko gerne som SN-procedure under tæt kontrol af kvaliteten af proceduren, gerne protokolleret (C)
9. SN-procedure kan anvendes til patienter med høj-risikohistologi (grad 3 endometrioid adenokarcinomer, og non-endometrioid karcinomer) samt præoperativt kendt st. II, hvis der er foretaget præoperativ billeddiagnostik (MR, PET/CT eller CT), og der på disse ikke er mistanke om lymfeknudemetastaser. Alternativt kan anvendes fuld staging med pelvin og paraaortal lymfeknude resektion (C)
10. Ved mistanke om lymfeknudemetastaser (billeddiagnostisk eller peroperativt) kan der indledes med sentinel node procedure og frys på den/de suspekter lymfeknuder. Ved påviste metastatiske lymfeknuder bør der foretages en makroradikal operation der inkluderer fjernelse af suspekter og bulky nodes (C)

11. Patienter med histologisk påvist metastatisk sentinel node bør undersøges for yderligere metastatisk sygdom i lymfeknuder eller andre lokalisationer ved hjælp af billeddiagnostisk undersøgelse. Herefter stillingtagen til behov for yderligere kirurgi for at opnå makroradikalitet, såfremt patienten tåler et yderligere indgreb. Efter dette, stillingtagen til adjuverende onkologisk behandling (C)
12. Det foreslås, at man under indførelse af SN-teknik i Danmark udfører kvalitetskontrol af resultaterne (C)
13. Patienter diagnosticeret med makrometastaser eller mikrometastaser tilbydes efterbehandling med kemoterapi. Undtaget herfor er enkelt celle metastaser hos patienter med lav-risiko cancer (C)
14. Enkeltcelle metastaser ændrer ikke det endelige stadium og efterbehandling kan undlades, hvis de ellers tilhører lav-risikogruppen (C)

Non-endometrioid histologiske undertyper

15. Behandling af non-endometrioide adenokarcinomer adskiller sig ikke fra behandlingen af høj-risiko endometrioide karcinomer (C)
16. Omentektomi bør udføres ved serøse adenokarcinomer, carcinosarkomer og uddifferentierede karcinomer, manglende primær omentektomi er dog ikke indikation for reoperation (C)
17. SEIC skal behandles som serøst adenocarcinom (C)

Avanceret endometriecancer

18. Makroskopisk radikal kirurgi tilstræbes ved stadium III og IV endometriecancer (C)
19. Neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af interval debulking er en mulighed for patienter med ikke-resektabel stadium III og IV sygdom (C)

2. Introduktion

Den primære behandling af endometriecancer er kirurgisk, hvor målet er korrekt stadieinddeling og radikal operation. Få patientgrupper tilbydes adjuverende behandling med kemoterapi, mens strålebehandling kun bruges til behandling af ikke radikal operation, vaginale recidiver og som palliativ behandling.

Formål

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

Patientgruppe

Nydiagnosticerede patienter med endometriecancer og hyperplasi med atypi.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende onko-gynækologer, onkologer og patologer.

3. Grundlag

Behandling af primær sygdom (Hysterektomi)

1. **Minimal invasiv kirurgi bør være standardbehandling til patienter med lav-, og intermediær-risiko endometriecancer (se bilag 1, afsnit 7) (A).**
2. **Minimal invasiv kirurgi kan tilbydes patienter med høj-risiko endometriecancer med formodet st. I og II sygdom (B).**
3. **Vaginal hysterektomi kombineret med BSO bør kun udføres, såfremt der er relativ eller absolut kontraindikation imod et abdominalt eller laparoskopisk indgreb, samt hos selekterede patienter med sikker lav-risiko stadium I sygdom (C).**
4. **Patienter med stadium II sygdom behandles med simpel hysterektomi (C).**
5. **Ved påvist eller mistænkt parametriel indvækst behandles med radikal hysterektomi (C).**

Litteratur og evidensgennemgang

Afsnittet er baseret på 1 metaanalyse af 9 randomiserede studier samt 2 retrospektive studier.

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

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

De kirurgiske retningslinjer for operation af sarkom udgået fra uterus er beskrevet i guideline for behandling af uterine sarkomer.

Hysterektomi

Hysterektomi kan foretages laparoskopisk, robotassisteret laparoskopisk, transabdominalt via laparotomi eller vaginalt.

En metaanalyse af 9 randomiserede studier (1) har fastslået, at der ikke er forskel i peroperativ komplikationsrate ved de forskellige typer af hysterektomi, men ved minimalt invasivt indgreb reduceres blodtabet, der er færre postoperative komplikationer, forbedret kropsoptagelse og livskvalitet (1). Ulemperne var forlænget operationstid. GOG-LAP 2 studiet viste ens overlevelse samt uændret fordeling af recidiver ved laparoskopisk operation sammenlignet med laparotomi (2-5). Specielt fandt man lige mange vaginale recidiver hhv. 1,5 % og 1,6 %. I laparoskopi gruppen fandtes portmetastaser hos fire patienter (0,24 %), hvoraf de tre havde dissemineret sygdom (3).

Et dansk retrospektivt studie har desuden demonstreret, at vi efter indførslen af robot kirurgi til tidlig endometrie cancer ikke har set et fald, men nærmere en lille øgning i overlevelsen, og samtidig nedsat risikoen for alvorlige komplikationer (6).

GOG-LAP2 studiet havde ikke non-endometrioid histologi som separat end-point, men ved en senere analyse af non-endometrioid histologi (87 karcinosarkomer, 289 serøse og 42 clear-cell) fandtes ingen forskelle i behandlingseffekt (3). Med baggrund i denne undersøgelse, er der ingen kontraindikationer for laparoskopisk operation af patienter med non-endometrioid histologi. I hht. de seneste ESMO-ESGO-ESTRO guidelines (7-9) anbefales det derfor, at patienter med lav-, mellem- og mellem-høj-risiko i videst mulig udstrækning behandles med minimal invasiv kirurgi. For høj-risiko patienter kan minimal invasiv kirurgi også udføres.

Evidens	
Minimal invasiv kirurgi er sikker i forhold til overlevelse og recidiv frekvens for lav-, mellem- og mellem-høj-risiko endometrie cancer	IB
Minimal invasiv kirurgi er formentlig sikker i forhold til overlevelse og recidivfrekvens for høj-risiko endometrie cancer i formodet st. I og II	IB
Rekommendation	
1. Minimal invasiv kirurgi bør være standardbehandling til patienter med lav-, mellem- og mellem-høj-risiko endometrie cancer	A
2. Minimal invasiv kirurgi kan tilbydes patienter med høj-risiko endometrie cancer formodet st. I og II	B

Vaginal hysterektomi

Vaginal hysterektomi anbefales ikke som standardbehandling, idet vurdering af de intraabdominale forhold ikke er muligt. I hht. de seneste ESMO-ESGO-ESTRO guidelines (7-9) anbefales samstemmende at reservere

vaginal hysterektomi til patienter, som pga. af alder eller comorbiditet er uegnede til laparoskopisk eller åben kirurgi, hvor man samtidig formoder, at patienten har stadium I, lav-risiko.

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

Radikal hysterektomi

Tidligere har man anbefalet radikal hysterektomi ved stadium II sygdom, men denne rekommandation er frafaldet. Et japansk studie kunne ikke demonstrere overlevelsesgevinst ved radikal hysterektomi sammenlignet med simpel hysterektomi til patienter med stadium II sygdom, men fandt derimod øget perioperativ komplikationsrate samt større morbiditet (10). Et andet studie har vist, at parametriel invasion ikke kunne prædikeres fra cervical invasion alene (11). Det anbefales derfor iht. ESMO-ESGO-ESTRO guidelines 2018 (7-9) ikke længere at udføre radikal hysterektomi hos patienter med stadium II sygdom. Man anbefaler dog fortsat, at patienter med påvist eller mistænkt parametriel indvækst behandles med radikal hysterektomi.

Evidens	
Radikal hysterektomi giver ikke en overlevelsesgevinst i forhold til simpel hysterektomi ved cervical involvering uden parametrieinvasion.	IV
Parametrieinvasion kan ikke prædikeres ud fra cervical invasion alene	IV
Rekommandation	
4. Patienter med stadium II sygdom behandles med simpel hysterektomi	C
5. Ved påvist eller mistænkt parametriel indvækst behandles med radikal hysterektomi	C

Patientværdier og –præferencer

Kirurgisk behandling ved nydiagnosticeret endometriecancer er præferencefølsomt. De fleste patienter ønsker intuitivt, at livmoderen fjernes hurtigt ved en radikal operation. Langt de fleste er opsat på laparoskopisk eller robotassisteret laparoskopisk kirurgi, hvis dette er muligt, da det giver hurtigere rekonvalescens. Langt de fleste ønsker dog den behandling - det være åbent eller minimalt invasivt - som giver den bedste overlevelse. Her afhænger de lægelige anbefalinger af stadiet og patientens co-morbiditet.

Rationale

Rationalet bag fjernelsen af livmoderen ved kræft i livmoderen er helt oplagt at fjerne cancerforandringen i livmoderhulen. Der forligger dog ingen randomiserede studier, der viser at hele livmoderen skal fjernes, men dette indgreb har altid været første valg til behandling af denne sygdom, da det i langt de fleste tilfælde er en sygdom der rammer kvinder efter den fertile alder. Der forligger gode randomiserede studier med lang opfølgning på anvendelsen af minimalt invasiv kirurgi.

Bemærkninger og overvejelser

Kirurgiske randomiserede studier er vanskelige at gennemføre, og først i det seneste årti er der opstået et internationalt samarbejde, der muliggør gennemførelse af denne type studier. Visse delelementer af den standardiserede kirurgiske behandling egner sig ikke til at efterprøve i et randomiseret studie.

Lymfadenektomi

6. SN kan anvendes som staging procedure (A)
7. Der er ikke indikation for lymfadenektomi til lav-risiko patienter, men SN kan anvendes hvis der er invasion i myometriet. (A)
8. Arbejdsgruppen anbefaler lymfeknudestaging ved intermediær-risiko, gerne som SN-procedure under tæt kontrol af kvaliteten af proceduren, gerne protokolleret (C)
9. SN-procedure kan anvendes til patienter med høj-risikohistologi (grad 3 endometrioid adenokarcinomer, og non-endometrioid karcinomer) samt præoperativt kendt st. II, hvis der er foretaget præoperativ billeddiagnostik (MR, PET/CT eller CT), og der på disse ikke er mistanke om lymfeknudemetastaser. Alternativt kan anvendes fuld staging med pelvin og paraaortal lymfeknude resektion(C).
10. Ved mistanke om lymfeknudemetastaser (billeddiagnostik eller peroperativt) kan der indledes med sentinel node procedure og frys på den/de suspekter lymfeknuder. Ved påviste metastatiske lymfeknuder bør der foretages en makroradikal operation der inkluderer fjernelse af suspekter og bulky nodes (C).

- 11. Patienter med histologisk påvist metastatisk sentinel node bør undersøges for yderligere metastatiske forandringer/lymfeknuder ved hjælp af billeddiagnostisk undersøgelse (PET/CT) (C).**
- 12. Det foreslås at man under indførelse af SN-teknik i Danmark udfører kvalitetskontrol af resultaterne (C).**
- 13. Patienter diagnosticeret med makrometastaser eller mikrometastaser tilbydes efterbehandling med kemoterapi. Undtaget herfor er enkeltcelle metastaser hos patienter med lav-risiko cancer (C).**
- 14. Enkeltcelle metastaser ændrer ikke det endelige stadium og efterbehandling kan undlades, hvis de i øvrigt tilhører lav-risikogruppen (C).**

Litteratur og evidensgennemgang

Afsnittet er baseret på 1 Cochrane, 2 randomiserede studier samt 40 retrospektive studier.

Pelvin og paraaortal lymfadenektomi har i en årrække indgået i stadieinddeling – staging – af endometriecancer. Hvorvidt der blev fjernet udelukkende pelvine eller fra begge regioner, var afhængig af myometrievinvasion, cervixinvolvering, endometrioid adenokarcinomers gradering samt type 2 histologi (= højrisikohistologi). Der findes imidlertid ingen randomiserede studier, der undersøger systematisk fjernelse af de pelvine og paraaortale lymfeknuder hos patienter med tidlige stadier af endometriecancer.

Resultater fra to fase III, randomiserede undersøgelser, ASTEC studiet (12) og den italienske undersøgelse (13) viste ingen overlevelsesgevinst ved pelvin lymfadenektomi for stadium I og II, men der sås et øget antal af både akutte og sene postoperative bivirkninger. Til gengæld hviler beslutningen om eventuel postoperativ behandling på lymfeknudestaging af formodede stadium I og II patienter, som up-stages til stadium IIIC1 ved fund af metastaser i pelvine lymfeknuder.

Formålet med lymfadenektomi er at vurdere sygdomsudbredelse til lymfeknuderne med henblik på korrekt stadieinddeling og beslutning om adjuverende behandling. Registrering af lymfeknudestatus i det lille bækken og paraaortalt indgår i FIGO's klassifikation (14) af endometriecancer. De to ovennævnte prospektive fase III undersøgelser viste, som anført, ingen selvstændig overlevelsesgevinst ved pelvin lymfadenektomi, men retrospektive undersøgelser har peget på, at lymfadenektomi hos kvinder med høj-risiko sygdom kunne øge overlevelsen (15-18). Denne øgede overlevelse kunne være resultat af "stage-migration", samt at de kvinder, der blev tilbudt lymfadenektomi, var yngre og med beskeden/ingen comorbiditet.

Et retrospektivt japansk kohorte studie (SEPAL study), der blev publiceret i Lancet, belyser Survival Effect of Para-Aortic Lymphadenectomy in endometrial cancer (19). I dette studie sammenlignede forfatterne overlevelse (overall survival, disease-specific survival og recurrence-free survival) på to japanske centre, der har anvendt henholdsvis pelvin og pelvin + paraaortal lymfadenektomi som rutineindgreb ved endometriecancer. I alt 671 patienter blev inkluderet med 330 på det ene center (HUH – anbefaler pelvin + paraaortal) og 341 på det andet (HCC – anbefaler kun pelvin som standard). Ud over forskellige kirurgiske rutiner var der imidlertid også forskelle

i den postoperative adjuverende behandling, således at der på HUH blev anvendt kemoterapi ved behov for efterbehandling, mens der på HCC blev anvendt både stråle- og kemoterapi. Undersøgelsen fandt en signifikant overlevelsesegevinst i intermediær- og høj-risikogruppen hos de patienter, der fik foretaget såvel pelvin som paraaortal lymfadenektomi, sammenlignet med gruppen, der udelukkende fik foretaget pelvin lymfadenektomi. Således var 5-års overlevelsen i gruppen, der fik fjernet pelvine alene 72,6 % mod 83,2 % i gruppen, der fik fjernet pelvine + paraaortale lymfeknuder.

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

Hvorvidt lymfadenektomi, såvel paraaortalt som pelvint, har en terapeutisk effekt, er ikke afklaret, og resektion af "ikke-bulky" lymfeknuder har hidtil været betragtet som en staging procedure mhp. allokering til evt. adjuverende behandling. I 2013 udgik to større studier fra Mayo Clinic, Rochester, hvor andelen med lymfeknude involvering i forskellige gebeter blev opgjort (20, 21). Det første studie (20) så udelukkende på patienter (946) med endometrioide adenokarcinomer, mens det andet (21) så på patienter (742) med alle typer histologi fordelt på en "at risk" (for lymfeknudeinvolvering generelt) mod en "not at risk" gruppe. Begge studier argumenterede for at undlade PALND hos en række patienter, hvor risikoen for involvering af de paraaortale lymfeknuder var negligeabel (under 1-3 %). Dette gælder for patienter med endometrioide adenokarcinomer, grad 1 og 2 tumorer med < 50 % myometrieinvasion. Modsat fandtes, at involvering af pelvine lymfeknuder hos patienter med endometrioide adenokarcinomer var en af de stærkeste prædiktorer for paraaortal lymfeknudeinvolvering, og der argumenteres for, at der hos denne gruppe foretages PALND. Dette er i modstrid med den ellers herskende (europæiske) opfattelse af, at indgrebet foretages med henblik på staging og ikke terapeutisk, da denne gruppe jo dermed, ud fra de nu gældende rekommandationer, allerede ud fra de påviste metastaser i de pelvine lymfeknuder allokeres til adjuverende kemoterapi.

Der findes fortsat ikke evidens for den terapeutiske effekt af hverken pelvin eller paraaortal lymfadenektomi. Da man imidlertid ikke kan udelukke, at der findes en sådan effekt (hvilket bl.a. indikeres i SEPAL-studiet (19), mener vi, at paraaortal lymfadenektomi kan overvejes i udvalgte tilfælde, specielt ved type 2 histologiske typer. I de enkelte tilfælde skal indikationen naturligvis sammenholdes patientens alder og comorbiditet, idet indgrebet i sig selv er behæftet med en øget per- og postoperativ morbiditet. Specifikke tal for dette findes ikke i litteraturen, men man anfører, at risikoen for lymfocele og lymfødem stiger i takt med antallet af fjernede lymfeknuder. Endvidere kan man overveje at lade til- eller fravalg hvile på en præoperativ billeddiagnostik, hvor PET/CT-scanning synes at være bedst egnede modalitet (22). Hvis PALND udføres, bør det foretages op til nyreveneniveau.

Hyppighed af lymfeknudemetastaser

Det er vist, at risikoen for (pelvine) lymfeknudemetastaser er relateret til invasionsdybden i myometriet samt tumors differentieringsgrad (23, 24). Risikoen er ligeledes øget, hvis histologien er serøst adenokarcinom, clear celle adenokarcinom, karcinosarcom eller udifferentieret karcinom.

Tallene fra disse 2 studier er sammenstillet i tabel 1.

Tabel 1: Pelvine lymfeknudemetastaser i relation til myometrieinvasion og differentieringsgrad, hos patienter med stadium I endometrioidt adenokarcinom fra 2 store studier (23, 24). Der er anvendt konventionel histologisk vurdering og ikke ultrastaging.

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

I 2014 bekræftede et amerikansk studie (25), at der var et meget lille antal lymfeknudemetastaser hos lav-risiko patienter.

Nogle studier har vist, at risikoen for paraaortale lymfeknudemetastaser er lav (1-9 %) (16, 24, 26, 27), hvis der ikke er metastaser til lymfeknuderne i det lille bækken.

I et studie fra Mayo klinikken i 2008 (28) fandt man imidlertid en højere risiko for spredning til paraaortale lymfeknuder end tidligere vist. Patientmaterialet bestod af 422 patienter med endometriecancer, af hvilke 112 tilhørte lav-risikogruppen (endometrioid adenokarcinomer, grad 1 og 2, <50 % nedvækst), mens 310 var kandidater til lymfadenektomi. Proceduren blev fravalgt hos 29 pga. f.eks. alder og comorbiditet. Af hele gruppen fik 303 udført lymfadenektomi – heraf 22 fra lav-risikogruppen. Af den totale gruppe var 314 stadium I eller II, mens 108 var i stadium III eller IV. Fordelingen af lymfeknude metastaser (alle lokalisationer) i relation til histologi hos de 281 patienter, der ikke tilhørte lav-risikogruppen ses af tabel 2.

Tabel 2. Fordelingen af lymfeknude metastaser i relation til histologi hos de patienter, der ikke tilhørte lav-risiko gruppen (28).

Histologisk type	Antal patienter		
	Total (n=281)	Positive lymfeknuder, alle lokalisationer (n=63)	Prævalens %
Endometrioid	209	34	16

Non-endometrioid	72	29	40
------------------	----	----	----

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

Tabel 3. Hyppighed af observerede metastaser til pelvine og paraaortale lymfeknuder hos patienter med spredning, som fik foretaget systematisk lymfeknude fjernelse (28).

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

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

At udføre lymfadenektomi er forbundet med en forøget per- og postoperativ morbiditet. Operationstiden forlænges (12), og der findes risiko for underekstremitetslymfødem, lymfocele, og nerveskade (29-31). Der er imidlertid stor spredning i, hvor stor procentdel der angives, at få de ovennævnte komplikationer. F.eks. afhænger hyppigheden af lymfødem af antallet af fjernede lymfeknuder, samt af om der gives adjuverende postoperativ behandling. I de nævnte studier varierer hyppigheden af lymfødem fra 3,5 % til 35 %. Der findes i øjeblikket ingen danske data for disse komplikationer hos patienter behandlet for endometriecancer.

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

Operationsmetode ved radikal lymfeknudefjernelse

Pelvin lymfadenektomi:

Pelvin lymfadenektomi udføres ved at fjerne fedtvæv og lymfeknuder beliggende omkring vasa iliaca communis, iliaca interna og externa samt i fossa obturatoria. Indgrebet har været udført mere eller mindre ekstensivt, og der er ikke enighed om definitionen af begreberne lymfeknudebiopsi, lymfadenektomi, sampling, lymfeknudeexairese, ekstensiv kirurgisk stadieinddeling etc. Retrospektive studier samt en metaanalyse har set på overlevelse efter lymfadenektomi og finder forbedret overlevelse, hvis der fjernes min. 10-12 lymfeknuder (32-35). Antallet af fjernede lymfeknuder anses derfor som en surrogatmarkør for, om lymfadenektomi er af høj kvalitet (15, 36).

Paraaortal lymfadenektomi (PALND):

For at fastlægge det kraniale niveau for paraaortal lymfadenektomi skeles til Kumar et al. undersøgelse fra 2014 (21). I denne blev 742 patienter (opererede fra 2004-2008) med alle typer af histologi og alle stadier opdelt i to subgrupper, "not at risk subgroup" og "at risk subgroup". "Risk" går på lymfeknudeinvolvering enten pelvint eller

paraaortalt. I alt 514 var "at risk" og af disse fik 89 % foretaget lymfadenektomi efter rekommandationerne. Specifikt blev der også set på, hvorfra i det paraaortale område de metastatiske lymfeknuder blev påvist. Der var et lavt gebet fra aortabifurkatur til arteria mesenterica inferior (IMA) og et højt gebet fra IMA til ve. nyrevener. Som for de rent endometrioide adenokarcinomer gjaldt det, at risikoen for paraaortal lymfeknudeinvolvering uden samtidig pelvin lymfeknudeinvolvering var negligeable, men ved paraaortal involvering, var der i langt de fleste tilfælde (88 %) involvering i det høje gebet, og hos 35 % af patienter med paraaortale lymfeknudemetastaser blev de udelukkende fundet over IMA. Desuden fandt man, at hos patienter med positive pelvine lymfeknuder ville i alt 51 % også have positive paraaortale lymfeknuder, fordelt på 45 % med endometrioid histologi og 55 % ved non-endometrioid histologi. Til gengæld blev det genfundet, at hvis de pelvine lymfeknuder var negative, var der kun 1-3% med positive paraaortale lymfeknuder. Der blev i disse studier anvendt konventionel udsugning af lymfeknuder, ikke ultrastaging.

Sentinel lymfeknude (SN):

Flere metaanalyser har undersøgt anvendelsen af sentinel lymfeknude (SN) dissektion hos patienter med endometriecancer (37-40). Ideen med at anvende denne teknik, er at minimere operationens omfang uden at overse patienter med dissemineret sygdom (41). Målet hermed, er at nedsætte de per- og postoperative bivirkninger. Et nyere studie fra Sverige har vist, at hvis man bruger metoden til "ikke" høj-risiko patienter, kan risikoen for underextremitets lymfødeme reduceres fra 18.1 % til 1.3 % (42). Gentagende metaanalyser har vist, at både detektionsrate, sensitivitet og det at finde SN bilateralt (bilateral detektionsrate) er blevet betydeligt forbedret over tid, og specielt har den cervikale injektionsmetode og indførelsen af Indocyaningrøn (ICG) som tracer forbedret metoden (37-40). I en metaanalyse, der omfatter 5348 patienter, estimeres SN detektionsraten til 87 % (95% CI: 84-89), bilateral SN detektion til 61 % (CI: 56-66), paraaortal detektion til 6 % (3-9), sensitivitet af SN til 94% (91-96) og en NPV til 100% (99-100) (37). Metaanalysen viser også, at inklusion af lavt differentierede tumorer ikke synes at påvirke gevinsten ved SN metoden. Således skønnes metoden, vurderet i retrospektive studier, ikke at medføre inferior overlevelse eller flere recidiver. Der vil derimod oftere pga. den højere detektionsrate ved ultrastaging blive givet efterbehandling efter SN metoden i forhold til fuld lymfadenektomi (37). En tidligere metaanalyse konkluderede også, at den bilaterale detektionsrate øges ved anvendelse af robot sammenlignet med konventionel laparoskopi (39). Nye svenske undersøgelser viser, at man kan øge detektionsraten ved at geninjicere tracer ved manglende detektion (42).

Når metoden anvendes, er det vigtigt at tage stilling til, om metoden skal udføres i alle risikogrupper. Patienter med præoperativ diagnose af atypisk hyperplasi udgør en speciel udfordring, idet man ved, at mere end halvdelen har cancer på den endelige histologi (se afsnittet om atypisk hyperplasi). Et enkelt studie har undersøgt risikoen for metastatiske SN hos patienter med atypisk hyperplasi og fundet, at hvis den præoperative diagnose blot hed "atypisk hyperplasi" havde 44% cancer ved den endelige histologi, og 0 ud af 31 patienter havde metastaser i SN. I studiet var der hos en gruppe patienter anvendt termen "atypi - cannot rule out cancer", og i denne gruppe havde 66 % cancer på den endelige patologi, og her havde 12.1 % (4 ud af 33) SN med metastaser (43). Da diagnosen "atypi - cannot rule out cancer" ikke er en standard diagnose i Danmark, er studiets resultater svære at anvende. Hvis man får mistanke om cancer hos en patient med atypisk hyperplasi, kan yderligere udredning og evt SN overvejes.

Evidensen angående anvendelsen af SLN-metoden til patienter med lav-risiko histologi (grad 1-2 EAC) og formodet stadium I sygdom er belyst i 2 relativt nye systematiske reviews og metaanalyser (2017 og 2019) der har inkluderet hhv 5348 og 3536 patienter. Flere af de samme studier indgår. Ingen er randomiserede og mange er retrospektive. Enkelte er prospektive og her har man ofte inkluderet patienter med både lav- og høj-risiko histologi. De væsentligste konklusioner er at risikoen for lymfeknude metastaser er lav ved lav-risiko histologi men højere ved anvendelse af SLN metoden end ved pelvin lymfeknudemetastase, dels pga. identifikation af mikrometaser dels pga fuld af metastaser andre steder end ved vanlig pelvin lymfeknudefjernelse.. Man må derfor, hos patienter med lav-risiko histologi, opveje risiko for komplikationer og lymfødeme ved SLN-metoden overfor mulig forbedret metastasedetektion.

For lav-risiko patienter har vi i Danmark ikke tidligere anbefalet fjernelse af lymfeknuder, idet denne gruppe har en god prognose.

Kim X et al har i en artikel fra 2013 vist, at man hos lav-risiko patienter finder SN metastaser hos 6%, og halvdelen blev fundet ved ultrastaging-proceduren, ikke ved ordinær histologisk undersøgelse af lymfeknuderne. Ingen patienter uden myometrieinvasion havde SN med metastaser. Derfor foreslår ESGO-ESTRO-ESP guidelines 2020 (44), at man ikke laver SN på patienter med endometrioide adenokarcinomer grad 1 og 2 uden myometrieinvasion (45). Problemet med at undlade SN hos patienter med lav-risiko-histologi er, at man ikke altid kender patientens risikogruppe/stadium (Ia versus Ib eller II) på forhånd. Man kan derfor vælge ved operationsstart at fjerne de detekterbare SN, og hvis man ikke finder bilaterale SN, kan en makrovurdering af uterus afgøre, om patienten er lav-risiko og derved "spare" fuld lymfadenektomi. Ved dyb (>50%) myometrieinvasion og manglende detektion fjernes alle pelvine lymfeknuder på den/de sider, hvor der ikke er detektion. En anden metode er præoperativ bedømmelse af myometrieinvasionen ved enten UL eller MR (46), så man estimerer stadiet før operation.

Brugen af SN til høj-risiko patienter er også blevet debatteret, idet denne gruppe ofte har mange metastaser både i de pelvine og de paraaortale lymfeknuder, men flere studier antyder, at metoden har god performance også i denne patientgruppe (37, 47-49).

Evidensen angående anvendelsen af SLN-metoden til patienter med høj-risiko histologi (grad 3 EAC og non-EAC) er for nyligt opsummeret i et systematisk review og metaanalyse (49). Der blev identificeret i alt 17 studier der tilsammen har inkluderet 1322 ptt. Man har specifikt angivet kun at have inkluderet studier med patienter med grad 3 EAC og >50% myometrieinvasion, stadium II og non-EAC histologi. Det ses dog at det svenske SHREC studie er inkluderet og her opfylder kun 48.6% af patienterne inklusionskriterierne mens 51.4% af patienterne har grad 1-2 > 50% myometrieinvasion og således ikke kan kategoriseres som høj-risiko patienter. Man finder en poollet sensitivitet for SLN-proceduren på 88.5% [95%CI 81.2-93.2], en NPV 96% [95% CI 93-97.7] men også en falsk negativ rate FNR på 11.5% [6.8-18.8]. Det nyeste publicerede studie, der primært har inkluderet patienter med høj-risiko histologi er ikke inkluderet i metaanalysen (47). I dette studie har 80% (126 ptt) af patienterne høj-risiko histologi hvoraf 101 har fået udført fuld paraaortal lymfeknudefjernelse. Her findes sensitivitet på 96% [95% CI 81-100], NPV 99% [96-100] og FNR på kun 4%. Ingen opfølgingsdata er modne. I ESTRO/ESGO/ESP statement fra 2020 refereres 4 prospektive studier (FIRES, SHREC, Soliman og Cusimano) som evidens for anvendelsen af SLN-metoden til patienter med høj-risiko histologi. Det bemærkes

at metoden er under konstant overvågning aktuelt, at man bør anvende ICG og fluorescens pga høj detektion og at SLN bør anvendes af trænede kirurger. Studierne har inkluderet 18-80% patienter med høj-risikohistologi. Som det fremgår af ovenstående accuracy analyser ses konfidensintervallet især på sensitivitet at være relativt bredt for patienter med høj-risiko histologi. Endvidere ses det poolede estimat af FNR at være relativt højt. Dette indebærer en ikke helt ubetydelig risiko for dels ikke at identificere metastaser i SLN dels at overse metastaser i non-SLN. Denne risiko skal opvejes overfor risikoen for lymfødeme ved fuld pelvin og paraaortal lymfeknudefjernelse.

Der pågår i øjeblikket et prospektivt multicenterstudie i Danmark inkluderer patienter med lav og intermediær risiko (SENTEREC IB) eller grad 3 EAC og non-EAC histologi (SENTEREC IIB).

Der er dog forsat flere uafklarede spørgsmål vedr. håndteringen af bl.a. enkeltceller og mikrometastaser, se også guideline for onkologisk behandling.

Hvad betyder fundet af enkeltceller og mikrometastaser for patienternes overlevelse, og skal disse patienter tilbydes efterbehandling (50)? Todo et al. viste i et retrospektivt studie på blot 68 intermediær/høj-risiko patienter, at hvis man ultrastagede alle de fjernede lymfeknuder, fandt man uerkendte enkeltcelle/mikrometastaser hos 14.8% af patienterne og disse havde en 17 gange større risiko for recidiv og 20% lavere 8 års overlevelse end patienter uden metastaser (51). Plante fandt, at 31 patienter med enkeltcelle lymfeknudemetastaser havde samme overlevelse som lymfeknude negative (52). De nye ESGO-ESTRO-ESP guidelines 2020 (44) fastslår, at enkeltcelle metastaser ikke ændrer stadiet. Et review fra 2019 konkluderer, at enkeltcelle metastaser hos patienter, der ellers er lav-risiko, ikke synes at indebære større risiko for recidiv end ingen metastaser. De foreslår, at alle patienter med mikrometastaser/enkeltcelle metastaser bør efterbehandles med kemoterapi, undtagen patienter med enkeltcelle metastaser, som tilhører lav-risikogruppen (53). De nye ESGO-ESTRO-ESP guidelines 2020 (44) beskriver, at enkeltcelle metastaser ikke har prognostisk betydning, men to andre studier inkl. en metanalyse konkluderer, at evidensen er mangelfuld, mens der synes at være enighed om, at enkeltcelle metastaser hos lav-risiko patienter ikke har prognostisk betydning (50, 52, 54).

Skal man ved fund af metastatiske sentinel node reoperere patienterne og fjerne de øvrige pelvine og paraaortale lymfeknuder? I Sepal studiet (retrospektivt studie) fandt man hos intermediære og høj-risiko patienter, at fuld pelvin og paraaortal lymfadenektomi synes at give en bedre overlevelse end pelvin lymfadenektomi alene, når man sammenlignede to institutioner (19). Patienter der fik både pelvin og paraaortal lymfadenektomi fik ikke strålebehandling postoperativt, men adjuverende kemoterapi mens patienterne der kun fik pelvin lymfeknuderesektion fik adjuverende stråle- eller kemoterapi. Institutionerne er derfor ikke sammenlignelige. Forfatterne overvejer, om forskellen eventuelt kan forklares ved, at kemoterapi ikke kan fjerne metastatiske paraaortale lymfeknuder, men dette spørgsmål er ikke afklaret. Et amerikansk studie har sammenlignet to institutioner, hvoraf den ene anvendte sentinel node og den anden institution anvendte fuld lymfeknuderesektion, og her fandt man ingen kompromittering af overlevelsen ved brug af sentinel node metoden. Idet over 50 % af patienterne fik postoperativ strålebehandling, kan studiet ikke helt overføres til danske forhold (55). Da der ikke findes randomiserede studier, der kan besvare dette spørgsmål, må man afvente yderligere undersøgelser.

Flere afdelinger har valgt, at hvis der påvises metastaser i SN fra lav-, mellem-, og mellem-høj-risiko patienter foretages en postoperativ PET/CT-scanning for at se, om der i realiteten er tegn på yderligere disseminering, og videre behandling tilrettelægges herefter. Synes evt. PET-positive forandringer resektabel, tilbydes dette forud for evt. onkologisk behandling.

Tilsvarende forslår ESGO-ESTRO-ESP guidelines 2020 (44), at man evaluerer patienter med positiv SN med billeddiagnostik og resektion af evt. andre suspekter foci/lymfeknuder eller evt. kirurgisk i form af reoperation med pelvin og paraaortal lymfeknuderresektion ved højrisiko-histologi.

Der er dog ingen evidens på dette område, fremgangsmåden baserer sig på "sund fornuft". Hvorvidt der vil komme undersøgelser, der giver egentlig evidens for fremgangsmåden, er usikkert og må afventes.

Evidens	
Der er ingen dokumenteret overlevelsesgevinst ved lymfadenektomi til patienter med lav-risiko endometriecancer (stadium IA)	III
Der er ingen dokumenteret overlevelsesgevinst ved lymfadenektomi til patienter med intermedier-risiko (endometrioid adenokarcinomer grad 1 og 2 med mere end 50% myometrieinvasion eller grad 3 med mindre end 50% myometrieinvasion)	II
For patienter med høj-risiko histologi er der en mulig, men ikke sikkert dokumenteret, overlevelsesgevinst ved pelvin + paraaortal lymfadenektomi	IV
Lymfadenektomi er en staging procedure med henblik på at tilrettelægge yderligere behandling	III
SN metoden til endometriecancer har en høj detektionsrate og sensitivitet	IA
Den bilaterale detektionsrate er lavere end den unilaterale og kræver yderligere fuld lymfeknuderresektion på den ikke detekterede side for patienter der ikke tilhører lavrisikogruppen	IA
Man ved ikke om fundet af metastatiske SN indikerer yderligere lymfeknude resektion eller om efterbehandling med kemoterapi og/eller stråler er tilstrækkelig	IV
Mikrometastaser i sentinel lymfeknude synes at reducere overlevelsen samt øge risikoen for recidiv. Undtaget herfra er formentlig enkeltcelle metastaser hos patienter med lav-risiko cancer	III
Rekommandation	
6. SN kan anvendes som staging procedure	A
7. Der er ikke indikation for lymfadenektomi til lav-risiko patienter, men SN kan anvendes, hvis der er mistanke om invasion i myometriet.	A
8. Arbejdsgruppen anbefaler lymfeknudestaging ved intermedier-risiko patienter, gerne som SN-procedure under tæt kontrol af kvaliteten af proceduren, gerne protokolleret	C

9. SN-procedure kan anvendes til patienter med høj-risikohistologi (grad 3 endometrioid adenokarcinomer, og non-endometrioid karcinomer) samt præoperativt kendt st. II, hvis der er foretaget præoperativ billeddiagnostik (MR, PET/CT eller CT), og der på disse ikke er mistanke om lymfeknudemetastaser. Alternativt kan anvendes fuld staging med pelvin og paraaortal lymfeknude resektion.	C
10. Ved mistanke om lymfeknudemetastaser (billeddiagnostisk eller peroperativt) kan der indledes med sentinel node procedure og fryses på den/de suspekter lymfeknuder. Ved påviste metastatiske lymfeknuder bør der foretages en makroradikal operation der inkluderer fjernelse af suspekter og bulky nodes.	C
11. Patienter med histologisk påvist metastatisk sentinel node bør undersøges for yderligere metastatiske forandringer/lymfeknuder ved hjælp af billeddiagnostisk undersøgelse (PET/CT). Ved yderligere påvist sygdom foretages en makro-radikalt indgreb såfremt patienten findes egnet til dette.	C
12. Det foreslås at man under indførelse af SN-teknik i Danmark udfører kvalitetskontrol af resultaterne.	C
13. Patienter diagnosticeret med makrometastaser eller mikrometastaser tilbydes efterbehandling med kemoterapi. Undtaget herfor er enkeltcelle metastaser hos patienter med i lav-risiko cancer.	C
14. Enkeltcelle metastaser ændrer ikke det endelige stadium og efterbehandling kan undlades, hvis de ellers tilhører lav-risiko gruppen	C

Patientværdier og – præferencer

Kirurgisk behandling ved ny diagnosticeret c. endometrii er præferencefølsomt. Fjernelsen af lymfeknuder giver øget risiko for lymfødeme (ca. 20%), mens risikoen for lymfødeme er betydeligt lavere ved anvendelse af sentinel node (ca. 2%). Patienterne ønsker sikker kirurgi samtidig med at de ønsker færrest bivirkninger.

Rationale

Rationalet bag fjernelsen af lymfeknuder er at finde dissemineret sygdom mhp at give disse patienter yderligere adjuverende behandling. Der foreligger 2 randomiserede studier der viser, at overlevelsen ikke øges ved at fjerne lymfeknuderne i bækkenet. Studierne er dog blevet kritiseret for antallet af udtagne lymfeknuder var for lille og at den adjuverende behandling ikke blev ændret af histologi fundene. Retrospektive studier viser at det er usikkert om der er en overlevelsesgevinst ved at fjerne både pelvine og paraaortale lymfeknuder. På baggrund af ikke-ensartede studiepopulationer ved man derfor ikke med sikkerhed i dag, om man skal fjerne lymfeknuder eller ej. Sentinel node synes derfor at være en fornuftig mellemløsning, hvor man både får undersøgt om patienten har dissemineret sygdom og samtidig reducerer risikoen for senfølger.

Bemærkninger og overvejelser

Kirurgiske randomiserede studier er vanskelige, og først i det seneste årti er der opstået et internationalt samarbejde, der muliggør gennemførelse af denne type studier.

Non-endometrioid histologiske undertyper

15. **Behandling af non-endometrioide adenokarcinomer adskiller sig ikke fra behandlingen af høj-risiko endometrioide karcinomer (C).**
16. **Omentektomi bør udføres ved behandling af serøse adenokarcinomer, carcinosarkomer og udifferentierede karcinomer, manglende primær omentektomi er dog ikke indikation for reoperation (C).**
17. **SEIC skal behandles som serøst adenocarcinom (C).**

Litteratur og evidensgennemgang

Afsnittet er baseret på enkelte retrospektive studier samt ESMO-ESGO-ESTRO guidelines.

Behandling af non-endometrioide adenokarcinomer adskiller sig ikke fra behandlingen af høj-risiko endometrioide karcinomer. Iht. de seneste ESMO-ESGO-ESTRO guidelines (7-9) anbefales kun omentektomi ved serøse, udifferentierede adenokarcinomer samt carcinosarkomer, idet undersøgelser har vist en tendens til cancerudsæd til omentet, mens det ikke synes at være tilfældet ved clear celle adenokarcinomer (44, 56-59).

SEIC (serous endometrial intraepithelial carcinoma) er betegnelsen for en sjælden variant af serøst adenocarcinom. Flere terminologier har været anvendt, men ovenstående anbefales af WHO. På grund af sjældenheden er litteraturen vedr. kliniske anbefalinger på området sparsom (60, 61). Til trods for at SEIC ikke er invasiv, kan sygdommen have ekstrauterin udbredning og dermed potentiel dårlig prognose. Studier har vist, at forekomsten af dissemineret sygdom ved SEIC kan være så høj som 33-48 % (60, 62, 63).

Evidens	
Serøse adenokarcinomer, carcinosarkomer og udifferentierede karcinomer har en tendens til udsæd til omentet	IV
SEIC er ikke invasiv, men alligevel har 33-48% af patienter dissemineret sygdom.	IV
Rekommandation	
15. Behandling af non-endometrioide adenokarcinomer adskiller sig ikke fra behandlingen af høj-risiko endometrioide karcinomer	C
16. Omentektomi bør udføres ved behandling af serøse adenokarcinomer og carcinosarkomer og udifferentierede karcinomer, manglende primær omentektomi er dog ikke indikation for reoperation	C
17. SEIC skal behandles som serøst adenocarcinom	C

Avanceret endometriecancer

18. Makroskopisk radikal kirurgi tilstræbes ved stadium III og IV endometriecancer (C)

19. Neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af interval debulking er en mulighed for patienter med ikke-resektabel stadium III og IV sygdom (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Endometriecancer stadium III og IV udgør i DGCD 2005-2012 hhv. 11 % og 2,5 % af endometriecancer. Også på verdensplan er der relativt få i disse stadier, og litteraturen på dette område er derfor sparsom. Der findes ingen randomiserede kirurgiske behandlingsstudier for stadium III og IV cancer, og de studier, der findes, er heterogene med hensyn til tumor type og grad, samt adjuverende onkologisk behandling. Samstemmende er der vist overlevelsesevinst ved optimal cytoreduktion, der ligesom tilfældet er ved ovariecancer, bør være makroskopisk radikal (62, 63). Flere retrospektive studier har vist, at man ofte hos primært inoperable stadium III og IV patienter kan opnå optimal cytoreduktion, ligesom ved ovariecancer, ved neoadjuverende kemoterapi med efterfølgende intervalekirurgi (64-67).

Hvis makroradikal operation ikke er muligt, kan man overveje et kirurgisk indgreb af palliativ karakter ved f.eks. kraftige blødninger eller palliativ strålebehandling som tillæg til kemobehandling.

Evidens	
Retrospektive studier har vist en overlevelsesevinst ved optimal cytoreduktion	IV
Retrospektive studier har vist at optimal cytoreduktion som interval operation er muligt ved en del af patienter som ellers primært var inoperable.	IV
Rekommandation	
18. Makroskopisk radikal kirurgi tilstræbes ved stadium III og IV endometriecancer	C
19. Neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af interval debulking er en mulighed for primært inoperable stadium III og IV.	C

Patientværdier og –præferencer

De fleste patienter med avanceret c. endometrii ønsker kirurgi.

Rationale

Rationalet bag radikal fjernelse af avanceret endometrie-cancer er at reducere tumorbyrden så meget at kemoterapi kan fjerne resten.

Bemærkninger og overvejelser

Der findes ingen kirurgiske randomiserede studier af avanceret endometrie-cancer, idet denne gruppe er meget lille.

4. Referencer

1. Galaal K, Donkers H, Bryant A, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD006655.
2. Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, Spirtos NM, Rotmensch J, Cella D. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5337-42.
3. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol*. 2012;30(7):695-700.
4. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5331-6.
5. Zullo F, Falbo A, Palomba S. Safety of laparoscopy vs laparotomy in the surgical staging of endometrial cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(2):94-100.
6. Jorgensen SL, Mogensen O, Wu CS, Korsholm M, Lund K, Jensen PT. Survival after a nationwide introduction of robotic surgery in women with early-stage endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Eur J Cancer*. 2019;109:1-11.
7. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol*. 2015;117(3):559-81.
8. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(1):2-30.
9. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(1):16-41.
10. Takano M, Ochi H, Takei Y, Miyamoto M, Hasumi Y, Kaneta Y, et al. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? *Br J Cancer*. 2013;109(7):1760-5.
11. Watanabe Y, Satou T, Nakai H, Etoh T, Dote K, Fujinami N, et al. Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2010;116(5):1027-34.
12. Barton DP, Naik R, Herod J. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC Trial): a randomized study. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(8):1465.
13. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(23):1707-16.
14. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105(2):103-4.
15. 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(16):3668-75.
16. 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(1):100-4.

17. Smith DC, Macdonald OK, Lee CM, Gaffney DK. Survival impact of lymph node dissection in endometrial adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(2):255-61.
18. Trimble EL, Kosary C, Park RC. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1998;71(3):340-3.
19. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*. 2010;375(9721):1165-72.
20. Kumar S, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Keeney GL, et al. Risk factors that mitigate the role of paraaortic lymphadenectomy in uterine endometrioid cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;130(3):441-5.
21. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;132(1):38-43.
22. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, Berthelsen AK, Costa J, Tabor A, et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study. *Gynecol Oncol*. 2013;128(2):300-8.
23. Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, Levine DA, Sonoda Y, Alektiar K, et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(2):269-73.
24. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987;60(8 Suppl):2035-41.
25. Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, Clark RM, Goodman A, Growdon WB, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):216-20.
26. Mariani A, Webb MJ, Galli L, Podratz KC. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2000;76(3):348-56.
27. Yenen MC, Dilek S, Dede M, Goktolga U, Deveci MS, Aydogu T. Pelvic-paraaortic lymphadenectomy in clinical Stage I endometrial adenocarcinoma: a multicenter study. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003;24(3-4):327-9.
28. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2008;109(1):11-8.
29. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):714-8.
30. Achouri A, Huchon C, Bats AS, Bensaid C, Nos C, Lecuru F. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(1):81-6.
31. Biglia N, Librino A, Ottino MC, Panuccio E, Daniele A, Chahin A. Lower limb lymphedema and neurological complications after lymphadenectomy for gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(3):521-5.
32. Abu-Rustum NR, Iasonos A, Zhou Q, Oke E, Soslow RA, Alektiar KM, et al. Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma? *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):457.e1-5; discussion .e5-6.
33. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer*. 2006;107(8):1823-30.

34. Kim HS, Suh DH, Kim MK, Chung HH, Park NH, Song YS. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(5):405-12.
35. Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, Secord AA, Calingaert B, Berchuck A, et al. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecol Oncol*. 2006;102(1):92-7.
36. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F, 3rd, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol*. 1995;56(1):29-33.
37. How JA, O'Farrell P, Amajoud Z, Lau S, Salvador S, How E, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Ginecol*. 2018;70(2):194-214.
38. Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim MC, Seo SS, Park SY. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol*. 2011;123(3):522-7.
39. Lin H, Ding Z, Kota VG, Zhang X, Zhou J. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(28):46601-10.
40. Sadeghi R, Gholami H, Zakavi SR, Kakhki VR, Tabasi KT, Horenblas S. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for inguinal lymph node staging of penile squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis of the literature. *J Urol*. 2012;187(1):25-31.
41. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(2):288-97.
42. Geppert B, Lonnerfors C, Bollino M, Persson J. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer- Feasibility, safety and lymphatic complications. *Gynecol Oncol*. 2018;148(3):491-8.
43. Touhami O, Gregoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Grondin K, Plante M. The utility of sentinel lymph node mapping in the management of endometrial atypical hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 2018;148(3):485-90.
44. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39.
45. Kim CH, Khoury-Collado F, Barber EL, Soslow RA, Makker V, Leitao MM, Jr., et al. Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging: a valuable tool for assessing nodal metastasis in low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol*. 2013;131(3):714-9.
46. Haldorsen IS, Salvesen HB. What Is the Best Preoperative Imaging for Endometrial Cancer? *Curr Oncol Rep*. 2016;18(4):25.
47. Cusimano MC, Vicus D, Pulman K, Maganti M, Bernardini MQ, Bouchard-Fortier G, et al. Assessment of Sentinel Lymph Node Biopsy vs Lymphadenectomy for Intermediate- and High-Grade Endometrial Cancer Staging. *JAMA Surg*. 2021;156(2):157-64.
48. Ducie JA, Eriksson AGZ, Ali N, McGree ME, Weaver AL, Bogani G, et al. Comparison of a sentinel lymph node mapping algorithm and comprehensive lymphadenectomy in the detection of stage IIIC endometrial carcinoma at higher risk for nodal disease. *Gynecol Oncol*. 2017;147(3):541-8.
49. Lecointre L, Lodi M, Faller E, Boisrame T, Agnus V, Baldauf JJ, et al. Diagnostic Accuracy and Clinical Impact of Sentinel Lymph Node Sampling in Endometrial Cancer at High Risk of Recurrence: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(12).
50. Bogani G, Mariani A, Paolini B, Ditto A, Raspagliesi F. Low-volume disease in endometrial cancer: The role of micrometastasis and isolated tumor cells. *Gynecol Oncol*. 2019;153(3):670-5.
51. Todo Y, Kato H, Okamoto K, Minobe S, Yamashiro K, Sakuragi N. Isolated tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes in stage I to II endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*. 2016;27(1):e1.

52. Plante M, Stanleigh J, Renaud MC, Sebastianelli A, Grondin K, Gregoire J. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: Does adjuvant treatment matter? *Gynecol Oncol*. 2017;146(2):240-6.
53. Bogani G, Murgia F, Ditto A, Raspagliesi F. Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2019;153(3):676-83.
54. Gomez-Hidalgo NR, Ramirez PT, Ngo B, Perez-Hoyos S, Coreas N, Sanchez-Iglesias JL, et al. Oncologic impact of micrometastases or isolated tumor cells in sentinel lymph nodes of patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(8):1272-9.
55. Multinu F, Ducie JA, Eriksson AGZ, Schluppe BA, Cliby WA, Glaser GE, et al. Role of lymphadenectomy in endometrial cancer with nonbulky lymph node metastasis: Comparison of comprehensive surgical staging and sentinel lymph node algorithm. *Gynecol Oncol*. 2019;155(2):177-85.
56. Gokce ZK, Turan T, Karalok A, Tasci T, Ureyen I, Ozkaya E, et al. Clinical outcomes of uterine carcinosarcoma: results of 94 patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(2):279-87.
57. Joo WD, Schwartz PE, Rutherford TJ, Seong SJ, Ku J, Park H, et al. Microscopic Omental Metastasis in Clinical Stage I Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(11):3695-700.
58. Kaban A, Topuz S, Erdem B, Sozen H, Numanoğlu C, Salihoğlu Y. Is Omentectomy Necessary for Non-Endometrioid Endometrial Cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 2018;83(5):482-6.
59. Vandenput I, Trovik J, Vergote I, Moerman P, Leunen K, Berteloot P, et al. The role of adjuvant chemotherapy in surgical stages I-II serous and clear cell carcinomas and carcinosarcoma of the endometrium: a collaborative study. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(2):332-6.
60. Hui P, Kelly M, O'Malley DM, Tavassoli F, Schwartz PE. Minimal uterine serous carcinoma: a clinicopathological study of 40 cases. *Mod Pathol*. 2005;18(1):75-82.
61. Pathiraja P, Dhar S, Haldar K. Serous endometrial intraepithelial carcinoma: a case series and literature review. *Cancer Manag Res*. 2013;5:117-22.
62. Hou JY, McAndrew TC, Goldberg GL, Whitney K, Shahabi S. A clinical and pathologic comparison between stage-matched endometrial intraepithelial carcinoma and uterine serous carcinoma: is there a difference? *Reprod Sci*. 2014;21(4):532-7.
63. Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ, Sherman ME. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(6):797-806.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er foretaget en systematisk søgning i PubMed (Keywords: endometriecancer, surgery, laparoscopic surgery, lymph node, sentinel node).

Referencer er tilføjet ad hoc, når ny viden publiceres.

Litteraturgennemgang

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

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af medlemmerne af endometriecancer arbejdsgruppen.

Interessentinvolvering

Patientorganisationer har ikke været inddraget i denne anbefaling.

Høring og godkendelse

Anbefalingerne har herefter været til høring i DGCGs bestyrelse og på DGCGs hjemmeside i en måned, hvorefter anbefalingerne revideres i forhold til indkomne forslag. Herefter vedtages anbefalingerne endeligt.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der er ingen anbefalinger som udløser betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning

Det er vigtigt fortsat at observere og opgøre de danske resultater, da vi ikke følger de internationale retningslinjer indenfor f.eks. adjuverende strålebehandling. Der pågår for tiden et nationalt prospektiv studie på sentinel lymfeknude metoden (Sentirec, nævt tidligere).

Forfattere og habilitet

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

- Overlæge Næstformand, Kirsten Jochumsen, Gynækolog, Odense Universitetshospital,
- Overlæge: Gitte Ørtoft Lykkegård, Gynækolog, Gynækologisk klinik, Rigshospitalet,

- Overlæge, Marianne Mülle Jensen, Gynækolog, Gynækologisk/Obstetrisk afdeling, Aalborg Universitets Hospital
- Overlæge, Formand Anja Ør Knudsen, Onkolog, Odense Universitetshospital, Afdeling for onkologi
- Overlæge, Mansoor Mirza, Onkolog, Rigshospitalet, Onkologisk klinik
- Overlæge, Morten Jørgensen, Onkolog, Rigshospitalet, Onkologisk klinik
- Overlæge, Else Mejlgaard, Patolog, Aarhus Universitetshospital, Patologisk-anatomisk afdeling
- Overlæge, Birgitte Hjelm Winberg, Patolog, Herlev Hospital, Patologiafdelingen

Ad hoc medlem:

- Overlæge, Lian Ulrich, Gynækolog, Rigshospitalet, Gynækologisk Klinik

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2 af skabelonen.

6. Monitorering

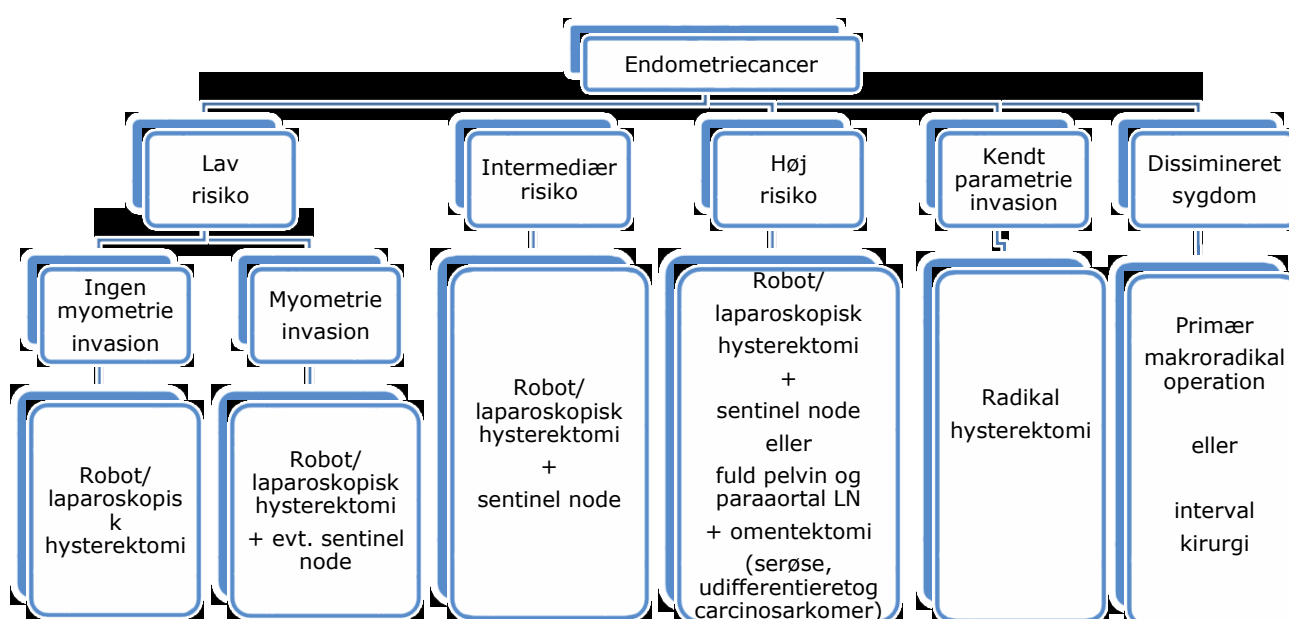
Alle patienter med c. corpus uteri registreres i Dansk Gynækologisk Cancer Database (DGCD).

7. Bilag

Bilag 1 – Risikostratificering – præoperativt (modificeret i henhold til ESGO/ESTRO/ESP postoperative stratificering)

ENDOMETRIECANCER	Præoperativ vurdering
LAVRISIKO	Endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 med < 50 % myometrieinvasion
MELLEMRISIKO	Endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 med $\geq$ 50 % myometrieinvasion Endometrioidt adenokarcinom grad 3 med < 50% myometrieinvasion
HØJRISIKO	Endometrioidt adenokarcinom grad 3 med $\geq$ 50% myometrieinvasion Non endometroide (serøse, clear cell, udifferentierede, carcinosarcomer)

Flow chart:



8. Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

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

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

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