Risikostratificering af endometriecancer

Version 1.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
21. september 2023 (DGCG)
Administrativ godkendelse
19. oktober 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 18. november 2024

INDEKSERING
DGCG, Cancer Corporis uteri (f.eks. DMCG, kræftsygdom, delforløb, intervention)

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 3
    Risikostratificering 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 5
    Risikostratificering 5
    Overlevelse 8
4. Referencer 11
5. Metode 12
6. Monitorering 13
7. Bilag 14
8. Om denne kliniske retningslinje 15

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.1

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	1. Under pkt. 3 er det tilføjet at: POLE analysen kan undlades ved EAC grad 1-2, FIGO stadium IA og IB Uddybes på side 4-5
Referencer	Der er tilføjet 4 nye referencer på side 4-5 og side 7
Høring og godkendelse	Godkendt i DGCG bestyrelse 21.09.23 efter høring
Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift	Nej, tværtimod skulle det blive billigere

1. Anbefalinger (Quick guide)

Risikostratificering

<u>Prognostiske risikogrupper</u>

1. **Præoperativ risikoinddeling, anvendes til at planlægge operationens omfang (C)**
2. **Postoperativ risikoinddeling, anvendes til at planlægge eventuel efterbehandling**
    - **Risikostratificering baseres på histopatologisk type, grad og LVSI (B)**
    - **Risikostratificeringen suppleres med molekylær klassifikation (B)**
3. **Molekylærgenetisk undersøgelse anbefales udført på alle nydiagnosticeret endometriecancer enten på primær prøve eller på hysterektomipræparat. POLE analysen kan undlades ved EAC grad 1-2, FIGO stadium IA og IB (B)**

2. Introduktion

Endometriecancer (karcinomer og karcinosarkomer) stadieinddeles i henhold til FIGO-2009 (www.figo.com). Med hensyn til beslutning on kirurgisk og adjuverende behandling bruges forskellige risikostratificeringer som gennemgås i denne guideline.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Mere specifikt skal denne retningslinje bruges til at planlægge det korrekte operative indgreb til den enkelte patient (præoperativ risikoinddeling) og den efterfølgende eventuelle efterbehandling (postoperativ risikoinddeling) baseret på såvel histopatologisk som molekylærgenetisk undersøgelse.

Patientgruppe

Nydiagnosticerede patienter med endometriecancer.

Målgruppe for brug af retningslinjen

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

3. Grundlag

Risikostratificering

Prognostiske risikogrupper

1. **Præoperativ risikoinddeling, anvendes til at planlægge operationens omfang (C)**
2. **Postoperativ risikoinddeling, anvendes til at planlægge eventuel efterbehandling**
    - **Risikostratificering baseres på histopatologisk type, grad og LVSI (B)**
    - **Risikostratificeringen suppleres med molekylær klassifikation (B)**
3. **Molekylærgenetisk undersøgelse anbefales udført på alle nydiagnosticeret endometriecancer enten på primær prøve eller på hysterektomipræparat. POLE analysen kan undlades ved EAC grad 1-2, FIGO stadium IA og IB (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Afsnittet er lavet med baggrund i ESMO-ESTRO-ESP guidelines samt ESMO guidelines. Man har i disse guidelines inkorporeret en molekylær risikostratificering, hvor man supplerer med p53, MMR og POLE som surrogatmarkører for klassifikationen fra "The Cancer Genome Atlas". Disse markører supplerede den histopatologiske inddeling af patienter i 5 risikogrupper og anvendes til at udvælge patienter, der anbefales postoperativ behandling.

Endometriecancer (karcinomer og karcinosarkomer) stadieinddeles i henhold til FIGO-2009 (www.figo.com).

Præoperativ risikoinddeling

Den præoperative risikoinddeling anvendes til at planlægge, hvilket operativt indgreb der skal foretages. Kan således anvendes til at afklare om der skal udføres f.eks. SN-procedure eller omentektomi. Kirurgisk behandling af endometriecancer.

Den præoperative risikoinddeling anvendes til at planlægge omfanget af det operative indgreb. Ved præoperativt formodet FIGO stadium 1 og 2 endometriecancer er standart behandling til alle patienter simpel hysterektomi og bilateral salpingo-ooforektomi. Lymfeknude diagnostik i form af SN procedure alternativt fuld pelvin og paraaortal glandel exairese samt indikation for omentektomi afhænger der imod af den præoperative risikoinddeling. Se i øvrigt kapitlet: Kirurgisk behandling af endometriecancer

Postoperativ risikoinddeling

Risikostratificering til adjuverende behandling i henhold til de nye ESGO/ESTRO/ESP (1) guidelines. Her anbefales det at supplere med molekylær klassifikation, især ved grad 3 endometroide adenocarcinomer. De nyeste ESMO guidelines støtter op om dette (1). Baggrunden for anbefalingen af den molekylære klassifikation stammer fra The Cancer Genome Atlas (2) og er efterfølgende bekræftet på data fra PORTEC studierne (3).

Indtil nu er POLE analysen lavet på alle patienter med endometriecancer for at skabe egne data. Vi har nu opgjort disse data og vurderer, at man fremadrettet kan undlade POLE analysen på EAC grad 1-2, stadium IA og IB. Den skal dog udføres i tilfælde af abnom P53 eller MMR.

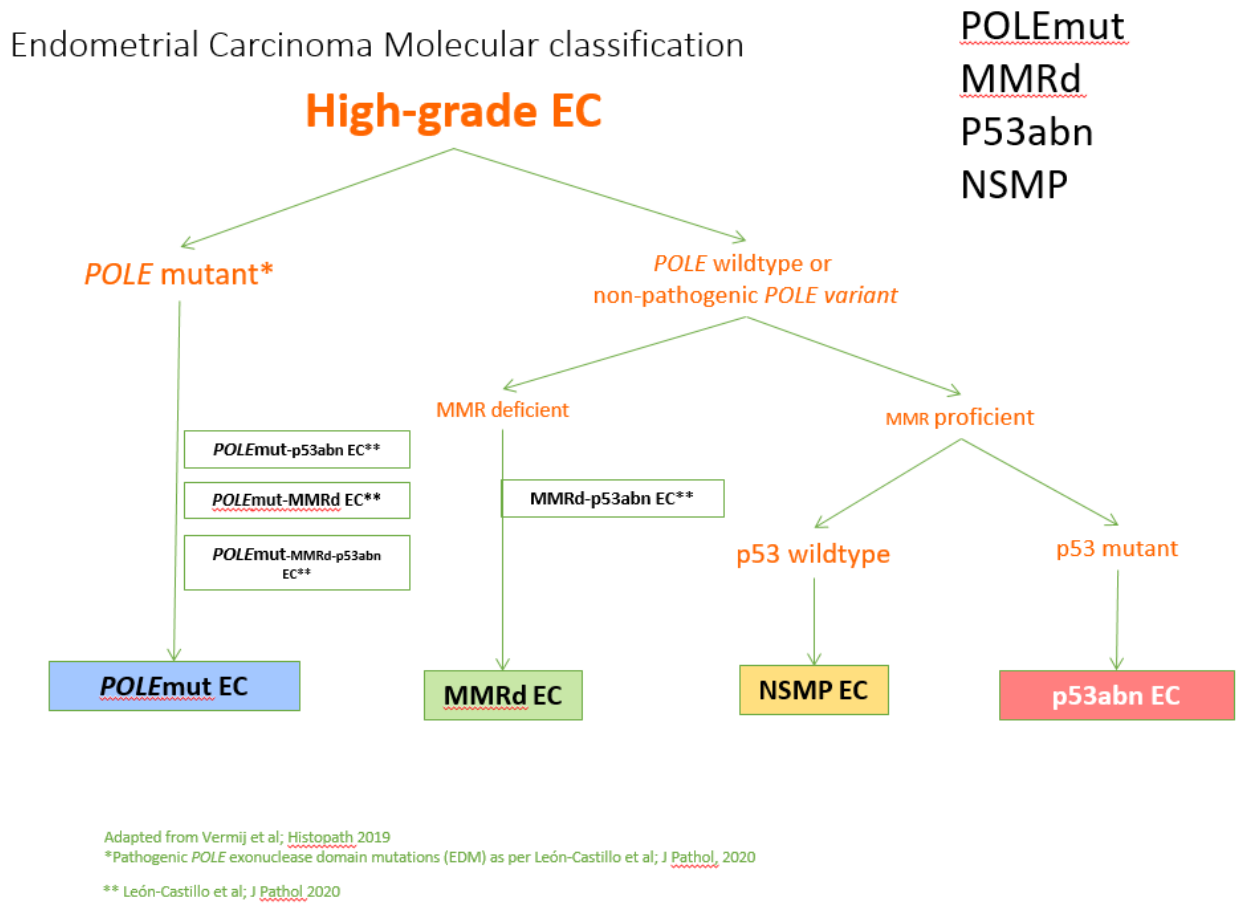
ENDOMETRIECANCER			Evidens niveauer
RISIKO GRUPPER	**MOLEKYLÆR STATUS UKENDT**	**MOLEKYLÆR STATUS KENDT**	
LAV	Stadium IA endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 og negativ eller fokal LVSI	Stadium IA **MMRd/NSMP** endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 og negativ eller fokal LVSI Stadium I-II **POLEmut** endometrialt karcinom uden restsygdom	2b
MELLEM	Stadium IB endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 Ingen eller fokal lymfovaskulær invasion Stadium IA, grad 3 endometroidt adenokarcinom, ingen eller fokal LVSI Stadium IA, serøs, clear celle, udifferentieret og karcinosarkom uden myometrie invasion	Stadium IB **MMRd/NSMP** endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 og ingen eller fokal LVSI Stadium IA, **MMRd/NSMP** endometroidt adenokarcinom grad 3, ingen eller fokal LVSI Stadium IA **p53abn** og/eller non-endometroid histologisk type uden myometrie invasion	2b
MELLEM-HØJ	Stadium I endometrioidt adenokarcinom med substantiel LVSI uanset grad og dybde af myometrieinvasion Stadium IB, Grad 3, endometroidt adenokarcinom, uanset LVSI status Stadium II, endometroidt adenokarcinom	Stadium I, **MMRd/NSMP** endometrioidt adenokarcinom med substantiel LVSI uanset grad og dybde af myometrieinvasion Stadium IB **MMRd/NSMP**, endometroidt adenokarcinom grad 3 uanset LVSI status Stadium II **MMRd/NSMP** endometroidt adenokarcinom	2b
HØJ	Stadium III + IVA radikalt opereret, endometrioidt adenokarcinom Stadium I-IVA serøs, clear celle, udifferentieret og karcinosarkom med myometrieinvasion og uden restsygdom	Stadium III + IVA **MMRd/NSMP** radikalt opereret, endometrioidt adenokarcinom Stage I-IVA **p53abn** radikal opereret endometrialt karcinom med myometrie invasion uden restsygdom Stadium I-IVA **MMRd/NSMP** serøs, clear celle, udifferentieret og karcinosarkom med myometrieinvasion og uden restsygdom	2b
AVANCERET/ METASTATISK	Stadium III + IVA med rest sygdom, alle histologiske typer Stadium IVB	Stadium III-IVA med restsygdom uafhængig af molekylær type Stadium IVB uafhængig af molekylær type	2b

LVSI: Lymph vascular space invasion
MMRd: mismatch repair deficient (kan erstattes med MSI analyse – se patoanatomisk procedure)

NSMP: Non specific molecular profile
p53abn: p53 abnormal (TP53 kan anvendes – se patoanatomisk procedure – link)

Blandingstumorer (multiclassifiers): POLEmut sammen med p53abn registreres som POLE muteret.
MMRd sammen med p53 registreres som MMRd

Figur 1 Den prognostiske betydning af biomarkør profil (4, 5)



Overlevelse

Litteratur og evidensgennemgang

Afsnittet er baseret på 1 prospektivt dansk kohorte studier.

Overlevelsen efter operation for endometriecancer er bl.a. afhængig af stadie og histologi inkl. gradering, dvs. højere stadie og højere grad er relateret til kortere overlevelse. Se Tabel 1 nedenfor. Lymfeknuderesektion er en vigtig del af stadieinddelingen, da op til 20 % af patienter med formodet stadium I og II endomtriecancer har lymfeknudemetastaser. Hvis kirurgisk stadieinddeling ikke er mulig, må der tages individuelle beslutninger baseret på patientspecifikke forhold.

Prognose efter primær behandling i Danmark
De danske tal for overlevelse efter endometriecancerdiagnosen vises i tabel 1.

Tabel 1. Overall, cancer specifik- og recidiv-fri overlevelse når de danske endometriecancer patienter fra 2005-2012 inddeles efter ESTRO-ESGO-ESP risikostratificering UDEN molekylær klassifikation

5 års overlevelse i % for ESTRO-ESGO-ESP risikostratificering UDEN molekylær klassifikation			
	Overall survival	Cancer specific survival	Recurrence free survival
Lavrisiko	91	97	94
Intermediær risiko	84	95	87
Høj-intermediær risiko	75	86	77
Høj-risiko	59	69	59
Advanced/metastatisk	12	14	9.7
All fem grupper	79	88	82
5 års overlevelsen i nogle af undergrupperne bør tages med forbehold, på grund af et begrænset patientantal			
(6)			

Tabellen demonstrerer, at den nye risikostratificering fra ESTRO-ESGO-ESP 2020 giver en valid inddeling af patienterne, og er egnet til at identificere højrisikopatienter. Der findes ikke endnu nogen større undersøgelser som angiver overlevelsen i forhold til den molekylære risikostratificering. Der findes dog retrospektive studier der viser den prognostiske effekt af den molekylære undergruppering (7, 8).

Patientværdier og – præferencer

Risikostratificering i sig selv er ikke præference følsomt, men er grundlag for en dialog med patienten om præferencer og tilvalg/fravalg af efterbehandling eller kontrol.

Rationale

Rationalet for risikostratificering underbygges af mange studier. Det er afgørende for om den enkelte patient skal tilbydes efterbehandling.

Bemærkninger og overvejelser

For at vurdere fordelene ved postoperativ onkologisk behandling er det nødvendigt at evaluere risikoen for recidiv og sygdomsrelateret mortalitet. Alle patienter opereret for endometriecancer skal på Multi Disciplinær Teamkonference (MDT) postoperativt mhp. at sammenholde operationsomfanget og patologisvaret for at tilrettelægge det postoperative forløb.
Vi regner med, at de tre biomarkørundersøgelser (P53, MMR/MSI og POLE), der indføres vil koste mellem 3000-5000 kr per patient og med de årlige 400 endometriecancer patienter i stadium II-IV i DK vil udgiften blive ca. 1.2-2.000.000 kr. afhængig af prissætningen på analysen på de enkelte centre. Patienterne, der er

POLE muteret og stadium I-II, har god prognose og skal ikke have efterbehandling, og heri vil der ligge en besparelse.

ENDOMETRIECANCER	Præoperativt vurdering
LAVRISIKO	Endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 med < 50 % myometrieinvasion
MELLEMRISIKO	Endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2, med ≥ 50 % myometrieinvasion Endometroidt adenocarcinom, grad 3 med < 50% myometrieinvasion
HØJRISIKO	Endometroidt adenocarcinom, grad 3 med ≥ 50% myometrieinvasion Serøse, clear cell og udifferentierede carcinomer, samt karcinosarcomer

4. Referencer

1. 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.
2. Kandoth C Fau - Schultz N, Schultz N Fau - Cherniack AD, Cherniack Ad Fau - Akbani R, Akbani R Fau - Liu Y, Liu Y Fau - Shen H, Shen H Fau - Robertson AG, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. (1476-4687 (Electronic)).
3. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. (1557-3265 (Electronic)).
4. Vermij LA-O, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. (1365-2559 (Electronic)).
5. León-Castillo AA-O, Britton H, McConechy MK, McAlpine JN, Nout R, Kommoss S, et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. (1096-9896 (Electronic)).
6. Ortoft G, Høgdall C, Hansen ES, Dueholm M. Predictive value of the new ESGO-ESTRO-ESP endometrial cancer risk classification on survival and recurrence in the Danish population. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(8):1116-24.
7. Kasius JC, Pijnenborg JMA, Lindemann K, Forsse D, van Zwol J, Kristensen GB, et al. Risk Stratification of Endometrial Cancer Patients: FIGO Stage, Biomarkers and Molecular Classification. Cancers (Basel). 2021;13(22).
8. Leon-Castillo A, Horeweg N, Peters EEM, Rutten T, Ter Haar N, Smit V, et al. Prognostic relevance of the molecular classification in high-grade endometrial cancer for patients staged by lymphadenectomy and without adjuvant treatment. Gynecol Oncol. 2022;164(3):577-86.

5. Metode

Litteratursøgning
Der er foretaget en systematisk søgning i PubMed. 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
Anbefalingerne har været til høring på DGCGs hjemmeside i en måned, hvorefter anbefalingerne revideres i forhold til indkomne forslag. Herefter vedtages anbefalingerne endeligt.

Godkendelse
Faglig godkendelse:
Anbefalingerne har herefter været til høring i DGCGs bestyrelse og er fagligt godkendt 212. september.

Administrativ godkendelse:
19. oktober 2023

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift
Denne retningslinje forventes ikke at udløse betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning
Ej anført.

Forfattere og habilitet

Forfatterne til denne guideline har ingen interessekonflikter.
På vegne af DGCG: Denne guideline er skrevet af endometriecancer gruppen

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

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2021. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formandens (angivelse af den eller de personer som har vurderet habiliteten hvis ikke DMCG formanden har gjort dette) opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Alle patienter med c. corpus uteri registreres i Dansk Gynækologisk Cancer Database (DGCD).
Det er vigtigt at registrere den supplerende molekylære klassifikation samt analyse metoden for alle med endometriecancer.

7. Bilag

Denne retningslinje har ingen bilag.

8. Om denne kliniske retningslinje

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

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

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

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

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

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

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

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