

Endometriumcarcinoom 2021 versie 7.3

RICHTLIJNEN VOOR ONDERZOEK EN BEHANDELING VAN MALIGNIE TUMOREN VAN HET ENDOMETRIUM

Inhoud

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Samenvatting..... | 3 |
| Hoofdstuk 1 Inleiding | 5 |
| Hoofdstuk 1.1 Inleiding | 5 |
| Hoofdstuk 1.2 Incidentie | 5 |
| Hoofdstuk 1.3 Overleving..... | 5 |
| Hoofdstuk 1.4 Risicofactoren | 6 |
| Hoofdstuk 2 Screening en familiair verhoogd risico | 7 |
| Hoofdstuk 3 FIGO stadiumindeling en TNM classificatie | 9 |
| Hoofdstuk 4 Diagnostiek | 10 |
| Hoofdstuk 4.1 Anamnese | 10 |
| Hoofdstuk 4.2 Lichamelijk onderzoek | 10 |
| Hoofdstuk 4.3 Laboratoriumdiagnostiek | 10 |
| Hoofdstuk 4.4 Preoperatieve histologie..... | 10 |
| Hoofdstuk 4.5 Beeldvormende diagnostiek..... | 12 |
| Hoofdstuk 5 Organisatie van zorg | 13 |
| Hoofdstuk 5.1 Organisatie van zorg | 13 |
| Hoofdstuk 5.2 Concentratie & spreiding (bepaald door risicoclassificatie)..... | 13 |
| Hoofdstuk 6 Therapie..... | 15 |
| Hoofdstuk 6.1 Algemeen..... | 15 |
| Hoofdstuk 6.2 Endometrioïd type endometriumcarcinoom..... | 15 |
| Hoofdstuk 6.2.1 Alternatieve therapie endometrioïd type endometriumcarcinoom | 18 |
| Hoofdstuk 6.2.2 Adjuvante therapie endometrioïd type endometriumcarcinoom..... | 19 |
| Hoofdstuk 6.3 Sereus & clear cell type endometriumcarcinoom | 21 |
| Hoofdstuk 6.3.1 Aanvullend beleid sereus & clear cell type endometriumcarcinoom..... | 21 |
| Hoofdstuk 6.4 Carcinosarcoom & ongedifferentieerd type endometriumcarcinoom | 22 |

| | | |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Hoofdstuk 6.4.1 | Aanvullend beleid carcinosarcoom & ongedifferentieerd endometriumcarcinoom..... | 22 |
| Hoofdstuk 7 | Pathologie resectiepreparaat en verslag..... | 24 |
| Hoofdstuk 8 | Nacontrole en follow-up..... | 25 |
| Hoofdstuk 8.1 | Nacontrole..... | 25 |
| Hoofdstuk 8.2 | Follow-up..... | 25 |
| Hoofdstuk 9 | Recidieven..... | 26 |
| Hoofdstuk 9.1 | Diagnostiek..... | 26 |
| Hoofdstuk 9.2 | Behandeling..... | 26 |
| Hoofdstuk 9.2.1 | Behandeling lokaal recidief..... | 27 |
| Hoofdstuk 9.2.2 | Behandeling regionaal recidief..... | 27 |
| Hoofdstuk 9.2.3 | Behandeling metastasen op afstand..... | 27 |
| Hoofdstuk 10 | Referenties..... | 29 |
| Hoofdstuk 11 | Studies..... | 32 |
| Appendix 1 | FIGO stadiëring..... | 33 |
| Appendix 2 | Risicoclassificatie..... | 34 |
| Appendix 3 | Schema primaire behandeling endometrioïd adenocarcinoom van het endometrium..... | 35 |
| Appendix 4 | Schema aanvullende behandeling endometrioïd adenocarcinoom van het endometrium..... | 37 |
| Appendix 5 | Behandelschema non-endometrioïde type endometriumcarcinoom..... | 39 |
| Appendix 6 | Aanpassingen protocol t.o.v. versie 7.1..... | 41 |

Samenvatting

Verrichtingen bij patiënten met de diagnose (recidief) endometriumcarcinoom

- Anamnese: abnormaal vaginaal bloedverlies, fluor, mictie en defecatie klachten, pijn, vermagering, algehele malaise, familieanamnese
- Lichamelijk onderzoek: gewicht, lengte, WHO-performance status, palpatie lymfklieren inguinaal/supraclaviculair, auscultatie hart en longen op indicatie, abdomen, gynaecologisch onderzoek incl. rectaal toucher, -indien van toepassing- cervixcytologie, endometriumsampling
- Laboratoriumonderzoek: routine (preoperatief) bloedonderzoek (Ca125 optioneel)
- Beeldvormend onderzoek:
 - o Standaard: transvaginale echografie, X-thorax
 - o Bij verdenking uitbreiding naar de cervix: biopt cervix en MRI-pelvis
 - o Bij graad 3 endometrioïd adenocarcinoom: MRI-abdomen
 - o Bij hoog risicoprofiel en geen indicatie MRI: CT-thorax/abdomen
 - o Bij verhoogd Ca125: CT-thorax/abdomen
 - o Bij specifieke mictie- of defecatieklachten: cystoscopie/rectoscopie
 - o Bij (locoregionaal of uniloculair) recidief: overweeg PET
- Bespreken in MDO CGOA pre- en postoperatief met verslaglegging in het patiëntdossier en aan huisarts, verwijzers

Organisatie van zorg

Het [risicoprofiel](#) bepaalt de locatie van diagnostiek en behandeling ([appendix 3](#)).

Bij patiënten met een laag of intermediair risicoprofiel vindt diagnostiek en primaire behandeling plaats in het regioziekenhuis. Definitie laag, intermediair of hoog-intermediair risicoprofiel:

- Endometrioïd adenocarcinoom graad 1 of 2, FIGO stadium IA of IB
- Endometrioïd adenocarcinoom graad 3, FIGO stadium IA

Bij de patiënten met een hoog risicoprofiel vindt diagnostiek plaats in het regioziekenhuis en wordt voor de primaire behandeling verwezen naar het CGOA. Definitie hoog risicoprofiel:

- Endometrioïd adenocarcinoom graad 3, FIGO stadium IB
- Endometrioïd adenocarcinoom FIGO stadium \geq II
- 'Serous endometrial intraepithelial carcinoma' (SEIC), sereus adenocarcinoom, clear cell carcinoom, carcinosarcoom, ongedifferentieerd carcinoom (alle FIGO stadia)

Behandeling

De primaire behandeling van patiënten met een laag, intermediair en hoog-intermediair risicoprofiel bestaat uit een (bij voorkeur endoscopische) uterusextirpatie met bilaterale salpingectomie (en bilaterale oöphorectomie bij vrouwen >45 jaar en/of >FIGO IA en/of >graad 1).

Indien er in de definitieve PA sprake blijkt van een hoog-intermediair risico met uitgebreide LVSI of hoog risicoprofiel wordt patiënte verwezen naar het CGOA voor aanvullende behandeling (stadiëring of radiotherapie).

De primaire behandeling van patiënten met een hoog risicoprofiel bestaat uit een stadiëring (incl.

uterusextirpatie met bilaterale salpingo-oöphorectomie en schildwachtklier procedure en/of pelviene lymfeklierdissectie (en -afhankelijk van de histologie- para-aortale lymfeklierdissectie tot aan de niervene, een omentectomie en biopten)). Bij patiënten met FIGO stadium II of IIIB moet er bij de operatieve behandeling gestreefd worden naar tumorvrije marges (een radicale uterusextirpatie is niet standaard geïndiceerd). Bij patiënten met preoperatief FIGO stadium \geq IIIB dient er te worden afgezien van een stadiëring en wordt een debulking verricht. Bij patiënten met FIGO stadium IV wordt de behandeling geïndividualiseerd. Indien een optimale/complete debulking kan worden bereikt (+/- neo-adjuvante chemotherapie) moet dit worden nagestreefd mits de conditie van patiënte dit toelaat.

De gedetailleerde behandeloverzichten voor het endometrioïde en non-endometrioïde type endometriumcarcinoom vindt u in [appendix 3](#), [4](#) en [5](#).

Follow up

- Door verwijzend gynaecoloog in het regioziekenhuis. Na uitwendige radiotherapie om en om met de radiotherapeut
- Schema: jaar 1 elke 3 maanden, jaar 2 elke 4 maanden, jaar 3 elke 6 maanden, jaar 4&5-jaarlijks
- Te verrichten onderzoek: algemeen en gynaecologisch onderzoek. Alleen op indicatie is aanvullend onderzoek geïndiceerd (echo, Ca125, CT, MRI, PET).

Hoofdstuk 1 Inleiding

Hoofdstuk 1.1 Inleiding

Het hierna beschreven beleid vormt de basis voor de behandeling van patiënten met een endometriumcarcinoom. Hiervan kan gedocumenteerd worden afgeweken. Voor de landelijke en Europese endometriumcarcinoom richtlijnen wordt verwezen naar:

<https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/endometriumcarcinoom> en www.esgo.org [Colombo et al., 2016]

Hoofdstuk 1.2 Incidentie

In Nederland wordt jaarlijks bij circa 1900 vrouwen een endometriumcarcinoom gediagnosticeerd. Door het optreden van postmenopauzaal bloedverlies wordt het endometriumcarcinoom in 80% in een vroeg stadium gediagnosticeerd.

Hoofdstuk 1.3 Overleving

Per jaar overlijden circa 400 vrouwen aan de gevolgen van een endometriumcarcinoom. Het heeft daarmee de laagste mortaliteit van de belangrijke gynaecologische maligniteiten.

De 5-jaars overleving op basis van IKNL rapportage per FIGO stadium (alle histologische typen gecombineerd) is als volgt:

Stadium I: 1 jaar na de diagnose zijn bijna alle patiënten nog in leven, na 5 jaar is dit 93%

Stadium II: 1 jaar na de diagnose is 95% van de patiënten nog in leven, na 5 jaar is dit 75%

Stadium III: 1 jaar na de diagnose is 80% van de patiënten nog in leven, na 5 jaar is dit 48%

Stadium IV: 1 jaar na de diagnose is 48% van de patiënten nog in leven, na 5 jaar is dit 15%

In de subgroep van patiënten met een FIGO stadium I endometrioïd adenocarcinoom is er bij patiënten met een FIGO stadium IB, graad 3 endometrioïd adenocarcinoom een verhoogde kans op locoregionale en recidieven op afstand. Indien er in deze patiëntgroep geen stadiëring wordt verricht is de 5-jaars overleving slechts 58%.

Ook het non-endometrioïde type (type II) endometriumcarcinoom gaat gepaard met een slechtere prognose. Er wordt in het algemeen uitgegaan van maximaal 20% type II endometriumcarcinomen, wat neer zou komen op jaarlijks 380 vrouwen met deze aandoening. Van deze patiënten heeft reeds 60-70% extra-uteriene ziekte heeft ten tijde van diagnose. Voor alle FIGO stadia tezamen is de 5-jaars overleving voor patiënten met een sereus endometriumcarcinoom 20-25% versus 80% voor patiënten met een endometrioïd adenocarcinoom van het endometrium.

Een speciale entiteit vormt het carcinosarcoom. Dit histologisch type wordt in <5% van de patiënten met een endometriumcarcinoom vastgesteld. Carcinosarcomen worden gezien als metaplastische

carcinomen met zowel een sarcomateuze als een carcinomateuze component. Meer dan 35% van de patiënten presenteert zich met extra-uteriene ziekte ten tijde van de diagnose. De 5-jaars overleving is 33-39%. Pathologisch onderzoek suggereert dat de epitheliale component primair verantwoordelijk is voor de metastasering.

Hoofdstuk 1.4 Risicofactoren

Risicofactoren voor het type I endometriumcarcinoom zijn:

- Langdurige of excessieve oestrogene stimulatie, die kan leiden tot endometriumhyperplasie met uiteindelijk atypie en doorontwikkeling tot maligniteit
- Endogeen: hogere leeftijd, nullipariteit, anovulatoire cycli, late menopauze en obesitas
- Exogeen: oestrogeensuppletie (in combinatie met een progestativum geeft oestrogeensuppletie geen verhoogd risico), tamoxifen
- Genetisch: Lynch syndroom

De risicofactoren bij het type II endometriumcarcinoom zijn niet geheel duidelijk. Er is geen relatie met oestrogene stimulatie en atypische hyperplasie zoals bij het type I maar eerder met een carcinoma in situ. Ook het genetisch profiel is anders. Waar bij het endometrioïde type K-ras en PTEN-mutaties worden gevonden, zijn deze afwezig bij het type II. In de plaats daarvan worden wel P53 mutaties gevonden. Omdat onderscheid tussen type I en type II endometriumcarcinomen, vanwege grote moleculaire heterogeniteit, beperkingen kent is er recent veel onderzoek gedaan naar andere immunologische markers die invloed hebben op de prognose. Er is een nieuwe classificatie aan de hand van moleculaire subtypen gedefinieerd (ProMisE (classificatie): 1) 'mismatch repair' proteïne (MMR) aanwezigheid 2) aanwezigheid van polymerase-E (POLE) exonuclease domain mutations, 3) tumoren met hoog 'copy-number' met voornamelijk p53 mutaties en 4) p53 'null/missense' mutaties (laag 'copy-number'). Deze onderverdeling wordt nog niet gebruikt in het volgende protocol omdat er nog veel onderzoek gaande is op dit onderwerp en nog niet geduid is welke behandeling ieder subtype behoort.

Het carcinosarcoom neemt ook wat betreft immunohistochemie een bijzondere (tussen)plaats in. Het betreft een heterogene groep. Het genetisch profiel vertoont zowel kenmerken van type I (PTEN-mutatie) als type II (P53 mutaties). Het is van groot belang dat er door de patholoog goed naar de verschillende componenten wordt gekeken (indien de epitheliale component van het sereuze type is moet het als dusdanig worden behandeld). Over risicofactoren is niet veel bekend, maar oestrogene stimulatie (vooral tamoxifengebruik) en eerdere radiotherapie op het bekken komen vaker voor dan gebruikelijk in deze groep.

Hoofdstuk 2 Screening en familiair verhoogd risico

Het risico op een endometrium- of ovariumcarcinoom hangt af van de onderliggende genetische mutatie. Voor het 40ste jaar is het risico zeer gering. De onderstaande tabel toont een overzicht van de kansen per genmutatie. Deze cijfers zijn gebaseerd op historische cohorten waarbij mogelijk selectiebias een rol speelt. Men moet bij interpretatie van deze cijfers dus rekening houden met een mogelijke overschatting van het cumulatief risico.

| Genmutatie | Endometriumcarcinoom | | Ovariumcarcinoom | | | |
|-------------|----------------------------|---------|------------------|----------------------------|----------|----------|
| | Cumulatief risico tot 70jr | | tot 40jr | Cumulatief risico tot 70jr | | tot 40jr |
| | Mediaan | Range | | Mediaan | Range | |
| MLH1 | 19,5% | (13-54) | 0,3% | 11,5% | (5.5-20) | 1% |
| MSH2 | 27% | (21-49) | 0,5% | 9,6% | (7.5-24) | 0,4% |
| MSH6 | 40,7% | (16-65) | 1% | 1% | (0-3) | 0% |
| PMS2 | 13% (tot 80jr) | (7-24) | | 0% | | |

Noch voor de populatie als geheel noch voor vrouwen met een verhoogd risico, zoals vrouwen met het Lynch syndroom of Tamoxifen-gebruik is een screening voor een endometriumcarcinoom effectief gebleken. Door de landelijke werkgroep wordt voor vrouwen met het Lynch syndroom in de leeftijd van 40-60 jaar wel jaarlijkse screening met transvaginale echo en afname endometrium sample geadviseerd. Echter, een verbeterde overleving is door een dergelijke surveillance niet aangetoond. De meeste endometriumcarcinomen in het kader van het Lynch syndroom zijn type I tumoren, maar er zijn wel type II tumoren beschreven.

Het alternatief voor jaarlijkse screening is een profylactische endoscopische hysterectomie met/zonder adnexectomie. Er bestaat ook geen evident bewijs waaruit blijkt dat profylactische chirurgie een verbeterde overleving geeft. Factoren die dit beïnvloeden zijn de relatief vroege detectie van het endometrium- of ovariumcarcinoom en het vaak voorkomen van het gunstigere histologische endometrioïde type endometriumcarcinoom bij vrouwen met het Lynch syndroom.

Vrouwen met een verhoogd risico op een endometriumcarcinoom o.b.v. van het Lynch syndroom moeten dus worden gecounseld t.a.v. screening versus een profylactische endoscopische hysterectomie met/zonder adnexectomie. Met deze vrouwen moeten de voor- en nadelen van een eventuele ingreep worden besproken. Bij relatief jonge vrouwen moeten de nadelen van vervroegde iatrogene menopauze worden meegenomen en bij relatief oudere vrouwen het restrisico op maligniteit (dat daalt met de leeftijd).

In bovenstaande tabel is in roze aangegeven welke genmutaties gepaard gaan met een ~10% risico op een endometrium- of ovariumcarcinoom. Binnen het ROGOA is ervoor gekozen om deze Lynch patiënten tussen het 50^e en 70^e levensjaar laagdrempeliger te counsellen voor een hysterectomie met tubectomie (MSH6, PMS2) of hysterectomie met salpingo-oöphorectomie (MLH1, MSH2). Indien een

Lynch patiënte voor een andere indicatie een (scopische) abdominale operatie zal ondergaan is het zeker het advies deze ingreep te combineren met het verwijderen van de uterus & tubae/adnexa. Zie ook richtlijn erfelijke darmkanker op de richtlijndatabase (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/erfelijke_darmkanker/algemeen.html).

Naast het Lynch syndroom zijn er nog andere meer zeldzame gen mutaties die een wat verhoogd risico geven op endometriumcarcinoom. Mutaties in het PTEN (Cowden) geven een risico op endometriumcarcinoom dat mogelijk rond de 20% ligt. Op dit moment is er in de landelijke richtlijn nog geen indicatie gezien voor screening van deze groep. Ook het risico op endometriumcarcinoom is verhoogd bij mutaties in POLD1, maar de hoogte is vooralsnog onduidelijk.

Hoofdstuk 3 FIGO stadiumindeling en TNM classificatie

De FIGO stadiering van het sereuze en clear cell type, evenals het carcinosarcoom en ongedifferentieerd carcinoom type endometriumcarcinoom zijn gelijk aan die van het endometrioïde type.

| Klinisch | FIGO 2009 | FIGO Corpus Uteri 2009 | TNM |
|------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| I | I - IA - IB | Tumor beperkt zich tot corpus uteri - Geen of minder dan de helft van het myometrium geïnfilteerd - Meer of tot en met de helft van het myometrium geïnfilteerd | T1 T1a T1b |
| II | II | Tumoruitbreiding in cervicale stroma maar reikt niet verder dan de uterus | T2 |
| III | III IIIA IIIB IIIC - IIIC ₁ - IIIC ₂ | Lokale en/of regionale verspreiding van de tumor Tumor beperkt tot de serosa en/of adnexa Vaginaal en/of betrokkenheid van de parametria Metastasen naar bekken en/of para-aortale lymfeklieren* - Positieve pelviene klieren* - Positieve para-aortale klieren met of zonder positieve pelviene klieren* | T3 en/of N1 T3a T3b T1-3N1 |
| IV | IV - IVa - IVb | Tumor met ingroei in blaas en/of darm, en/of metastasen op afstand - Beperkt tot ingroei in blaas/darm - Metastasen op afstand, inclusief intra-abdominale metastasen en/of inguinale lymfeklieren | T4 en/of M1 T4 T1-4NxM1 |

* Aanwezigheid van macro- en micrometastasen (aanwezigheid van ITC's worden niet meegenomen in upstaging naar FIGO IIIC)

Hoofdstuk 4 Diagnostiek

Hoofdstuk 4.1 Anamnese

Bij de anamnese dient er aandacht en rapportage te zijn van de volgende punten:

- Abnormaal vaginaal bloedverlies
- Fluor
- Mictie- en defecatieklachten
- Pijn, vermagering, algehele malaise
- Familieanamnese: het vóórkomen van maligniteiten, vooral endometrium- en coloncarcinomen en de leeftijd waarop de diagnose is gesteld
- Lifestyle: roken, medicatiegebruik (met name gebruik hormoontherapie)

Hoofdstuk 4.2 Lichamelijk onderzoek

Bij het lichamelijk onderzoek dient het volgende te worden verricht:

- Gewicht, lengte, algemene conditie (WHO-ECOG-performance status)
- T: gynaecologisch onderzoek inclusief rectaal toucher, afnemen cervixcytologie en endometriumsampling (Pipelle/VABRA)
- N: palpatie lymfklieren inguinaal/supraclaviculair
- M: onderzoek abdomen, onderzoek longen op indicatie

Hoofdstuk 4.3 Laboratoriumdiagnostiek

Routinematig wordt preoperatief bloedonderzoek verricht (incl. hemogram, lever- en nierfunctie, bloedgroep, antistoffen). Bepaling van het Ca125 is daarbij optioneel. Ca125 en HE4 zijn significant gecorreleerd met histologische graad, stadium, lymfeklierstatus, myometriuminvasie en cervicale stromale invasie. Er is tot heden echter geen bewijs voor het klinisch belang van het bepalen van deze tumormerkstoffen [Antonsen et al., 2013].

Hoofdstuk 4.4 Preoperatieve histologie

Histologische types

In dit ROGOA-beleid wordt specifiek ingegaan op de volgende subtypen van het endometriumcarcinoom:

- Type I: Endometrioid adenocarcinoom
- Type II: Sereus adenocarcinoom, sereus endometrium intra epitheliale neoplasie (SEIC) en clear cell adenocarcinoom
- Carcinosarcoom en ongedifferentieerde tumoren

Het feit dat voor deze subtypen aparte behandeladviezen worden opgesteld heeft te maken met de etiologie, het klinisch beloop en de prognose, welke substantieel verschilt per type endometriumcarcinoom.

Er is gekozen het carcinosarcoom onder de epitheliale tumoren van het corpus uteri te rubriceren.

Het beleid voor het leiomyosarcoom, endometrium stromacel sarcoom (laaggradig en hooggradig) en het ongedifferentieerde sarcoom wordt in een aparte richtlijn besproken.

Voor het maken van onderscheid tussen het endometrioïd adenocarcinoom, sereus carcinoom, clear cell carcinoom en carcinosarcoom van het endometrium is een histologische diagnose op endometriumweefsel onontbeerlijk. Het verkrijgen van endometriumweefsel voor diagnostiek gebeurt meestal poliklinisch m.b.v. een endometrium samplingsysteem (Pipelle, Probeta, Vabra, Milex).

Bij vermoeden -maar geen zekerheid- op een sereus, clear cell of carcinosarcoom type endometriumcarcinoom wordt sterk aanbevolen meer weefsel voor histologie te verkrijgen middels een 2^e Pipelle of curettage teneinde meer zekerheid te verkrijgen over het histologische type, mits aan deze bevinding therapeutische consequenties worden verbonden. Daartoe kan ook een hysteroscopie met biopsie worden verricht. Echter dient men met het uitvoeren van een hysteroscopie iets terughoudend te zijn vanwege de mogelijkheid op 'spill' naar het abdomen (waarvan de consequenties minimaal lijken, maar onduidelijk zijn).

Vereisten pathologieverslag

Het pathologieverslag van het endometriumbiopsie of het curettage materiaal dient minimaal het volgende weer te geven:

- Tumortype
 - Atypische hyperplasie (AH) ofwel endometrioïd intra epitheliale neoplasie (EIN)
 - (Sereus) endometrium intra epitheliale carcinoom (SEIC)*
 - Endometrioïd adenocarcinoom
 - Sereus adenocarcinoom
 - Clear cell adenocarcinoom
 - Carcinosarcoom
 - Ongedifferentieerd/gededifferentieerd carcinoom
- Gradering
- ER/ PR status
- MMR (tot 70 jaar)
- Bij twijfel over het tumortype: laagdrempelig P53
- Optioneel (keuze hangt af van de differentiaal diagnose van de patholoog en de overwegingen):
 - Bij twijfel over EIN versus benigne histologie: PTEN, PAX-2 (MLH1, ARID1a)
 - Bij twijfel over SEIC versus mimics: p53
 - Bij verdenking endocervicale tumor: ER, vimentine, CEA, p16 (HPV)
 - Bij verdenking sereus (bepaling origine): WT-1

* SEIC doet een precursor laesie vermoeden maar in werkelijkheid gedraagt deze tumor zich door het "afschilferen van tumorcellen" als een sereus endometriumcarcinoom. In 30% van de patiënten gediagnosticeerd met SEIC is er reeds sprake van extra uteriene ziekte, daarom dient ook een stadiëring conform het sereus type endometriumcarcinoom te geschieden.

Histologische graad

Bij het endometrioïd type endometriumcarcinoom wordt een onderverdeling gemaakt in graad I, II of

III. De histologische graad wordt bepaald door het percentage solide groei:

- Graad I: 1 - \leq 5% solide groei
- Graad II: \geq 5 - \leq 50% solide groei
- Graad III: $>$ 50% solide groei

Squameuze metaplasie en morula tellen niet mee bij de bepaling van het percentage solide groei. In geval van uitgesproken kernpolymorfie, niet passend bij de graad, moet een klasse worden opgegradeerd. Het kan voorkomen dat het grootste tumorvolume zich in het curettage materiaal bevindt. In dat geval dient het curettage materiaal meegenomen te worden bij de beoordeling van de graad. Een klein resterend veldje graad II tumor in de uterus en een veel grotere massa graad I tumor (95%) in het curettage materiaal blijft een graad I tumor.

Het sereus adenocarcinoom en het clear cell adenocarcinoom zijn per definitie graad III tumoren.

Carcinosarcomen zijn per definitie hooggradige tumoren en worden onderverdeeld in carcinosarcomen met homologe of heterologe mesenchymale component. De aard van de mesenchymale component heeft verder geen therapeutisch belang (afstemmen bij sereuze component).

De WHO (2014) geeft als criterium voor een gemengd type adenocarcinoom dat er van het totale tumorvolume naast een type I tumor (endometrioïde carcinomen inclusief de verschillende varianten en mucineus adenocarcinoom) ten minste 5% type II tumor (sereus of clear cell) aanwezig is. Bij aanwezigheid van een type II tumor wordt het percentage vermeld. Concluderend wordt bij aanwezigheid van \geq 5% type II endometriumcarcinoom de tumor genoemd naar en behandeld als het type II endometriumcarcinoom (bv. een gemengd endometriumcarcinoom met \geq 5% sereus type wordt sereus endometriumcarcinoom genoemd en dusdanig behandeld).

Hoofdstuk 4.5 Beeldvormende diagnostiek

Standaard

- Transvaginale echografie
- X-thorax

Aanvullend

- Bij verdenking uitbreiding naar de cervix o.b.v. lichamelijk onderzoek of echo: biopt cervix en MRI-pelvis
- Bij graad 3 endometrioïd adenocarcinoom: MRI-abdomen
- Bij patiënten met een hoog risicoprofiel die niet aan de voorwaarden van de MRI voldoet: CT-thorax/abdomen
- Bij verhoogd Ca125: CT-thorax/abdomen
- Bij specifieke mictie- of defecatieklachten: cystoscopie/rectoscopie
- Bij (locoregionaal of uniloculair) recidief: overweeg PET

Hoofdstuk 5 Organisatie van zorg

Hoofdstuk 5.1 Organisatie van zorg

Volgens de SONCOS normen dient een zorginstelling waar de behandeling van het endometriumcarcinoom wordt verricht te beschikken over/voldoen aan de volgende voorwaarden:

- Er zijn tenminste twee gynaecologen met aandachtsgebied gynaecologische oncologie (GOA) (of gynaecoloog-oncologen), die de zorg voor patiënten met endometriumcarcinoom binnen de zorginstelling coördineren dan wel uitvoeren
- Bij het ((twee)wekelijkse) multidisciplinaire overleg dienen in ieder geval de volgende specialisten vertegenwoordigd te zijn: een gynaecoloog met aandachtsgebied gynaecologische oncologie, internist-oncoloog, radioloog, radiotherapeut, patholoog, casemanager. Er dient de mogelijkheid te zijn dat een gynaecologisch oncoloog van het gynaecologisch oncologisch centrum bij dit overleg betrokken wordt voordat de behandeling start.
- De zorginstelling vormt een integraal onderdeel van het regionaal samenwerkingsverband (i.e. RGOA) waarbij de zorg voor patiënten met (verdenking op) endometriumcarcinoom regionaal is georganiseerd en in elke regio een gynaecologisch oncologisch centrum aanwezig is met naar dit centrum verwijzende kleinere en grotere zorginstellingen
- De zorginstelling waar patiënten met endometriumcarcinoom behandeld worden heeft toegang tot radiotherapie
- Er is een regionaal digitaal registratiesysteem (i.e. de DICA registratie) waarbij patiënten geregistreerd worden in het centrum waar een operatie heeft plaatsgevonden. In geval er in aanvulling op de primaire behandeling een tweede operatie (stadiëring of debulking) worden beide operaties geregistreerd op de locatie van de tweede operatie (gangbaar het CGOA)
- Er is een jaarverslag
- Alle patiënten worden besproken op een multidisciplinair overleg met het CGOA pre- en postoperatief. Hiervan dient verslag te worden gedaan in het patiëntdossier en schriftelijk bericht te worden verzonden aan huisarts en alle andere betrokkenen (o.a. verwijzers)

Hoofdstuk 5.2 Concentratie & spreiding (bepaald door risicoclassificatie)

De risicoclassificatie van de ESGO guideline wordt als handleiding gebruikt (zie onderstaande tabel) [Colobo et al., 2016; Bendifallah et al., 2015]. Het risicoprofiel bepaald de locatie van diagnostiek en behandeling.

Risicoclassificatie:

| Risicoprofiel | Beschrijving |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Laag | Endometrioïd adenocarcinoom graad 1 of 2, FIGO IA, LVSI negatief |
| Intermediair | Endometrioïd adenocarcinoom graad 1 of 2, FIGO IB, LVSI negatief |
| Hoog-intermediair | - Endometrioïd adenocarcinoom graad 3, FIGO IA, LVSI negatief/positief - Endometrioïd adenocarcinoom graad 1 of 2 FIGO IA of IB, LVSI positief |
| Hoog | - Endometrioïd adenocarcinoom graad 3, FIGO \geq IB LVSI negatief/positief - Endometrioïd adenocarcinoom FIGO \geq II, - Sereus adenocarcinoom, clear cell carcinoom, carcinosarcoom, ongedifferentieerd carcinoom |
| Gevorderd | Alle histologische typen, FIGO III met ziekte residu of FIGO IVA |
| Gemetastaseerd | FIGO IVB |

LVSI kan in een Pipelle of curettage materiaal over het algemeen niet betrouwbaar worden vastgesteld.

Bij patiënten met een laag, intermediair of hoog-intermediair risicoprofiel vindt diagnostiek en primaire behandeling plaats in het regioziekenhuis. Dit betreft patiënten met een endometrioïd adenocarcinoom graad 1 of 2, FIGO stadium IA of IB of een endometrioïd adenocarcinoom graad 3, FIGO stadium IA op basis van MRI.

Indien er na de primaire chirurgische behandeling, n.a.v. de definitieve pathologie uitslag van het uterus resectiepreparaat, blijkt dat patiënte in de hoog-intermediair risicoprofiel met uitgebreide LVSI of in het hoog risicoprofiel valt, zal zij voor aanvullende behandeling naar het CGOA worden verwezen.

Bij de patiënten met een hoog risicoprofiel vindt diagnostiek plaats in het regioziekenhuis en wordt voor de primaire behandeling verwezen naar het CGOA. Dit betreft patiënten met endometrioïd adenocarcinoom graad 3, FIGO stadium IB of endometrioïd adenocarcinoom FIGO stadium \geq II of maligniteit van andere histologische typen onafhankelijk van het FIGO stadium (SEIC, sereus adenocarcinoom, clear cell carcinoom, carcinosarcoom, ongedifferentieerd carcinoom).

Bij patiënten met een recidief vindt diagnostiek en behandeling plaats in overleg met het CGOA.

Hoofdstuk 6 Therapie

Hoofdstuk 6.1 Algemeen

Chirurgie vormt de basis van de behandeling van het endometriumcarcinoom. Voor het bepalen van de noodzaak voor aanvullende behandeling wordt een onderscheid gemaakt in histologisch type, stadium en het [risicoprofiel](#).

Hoofdstuk 6.2 Endometrioïd type endometriumcarcinoom

Het behandelingschema met het advies voor de primaire behandeling in het geval van een endometrioïd adenocarcinoom van het endometrium is te vinden in [appendix 3](#).

Laag, intermediair en hoog-intermediair risicoprofiel

Bij de patiënten >45jaar met een endometrioïd type endometriumcarcinoom van het lage, intermediaire en hoog-intermediaire risicoprofiel wordt standaard een endoscopische uterusextirpatie met bilaterale salpingo-oöphorectomie uitgevoerd [Mourits et al., 2010; Galaal et al., 2012; Janda et al., 2017; Bishop et al., 2018; Jørgensen et al., 2019]. Bij patiënten <45jaar binnen het FIGO IA laag en intermediair risicoprofiel kan worden volstaan met een endoscopische uterusextirpatie met tubectomie mits bij inspectie en op beeldvorming normale ovaria [Sun et al., 2013]. Er is geen gerandomiseerd onderzoek gedaan naar de hierbij te gebruiken uterusmanipulator van voorkeur. Uit eerder retrospectief literatuuronderzoek is echter geen duidelijke correlatie tussen de gebruikte manipulator en het recidief percentage gebleken.

Hoog-intermediair met uitgebreide LVSI en hoog risicoprofiel

Indien preoperatief sprake is een hoog-intermediair met LVSI of hoog risico endometrioïd type adenocarcinoom (graad III + >50% myometriuminvasie en/of duidelijke LVSI en/of FIGO stadium \geq II) wordt er naast een uterusextirpatie bilaterale salpingo-oöphorectomie een pelviene stadiëring verricht.

Pelviene stadiëring

De stadiëring bestaat bij patiënten met een hoog(-intermediair) risicoprofiel endometrioïd adenocarcinoom standaard uit een pelviene lymfeklierdissectie en wordt daarom in dit protocol 'pelviene stadiëring' genoemd. De negatief voorspellende waarde van een lymfeklierdissectie neemt toe met het verwijderen van meer lymfeklieren. De literatuur over het verwijderen van een minimaal aantal lymfeklieren in behandeling van het endometriumcarcinoom is spaarzaam. N.a.v. het artikel gepubliceerd door Cragum et al. wordt er gestreefd naar het totaal verwijderen van tenminste 12 klieren, 6 lymfeklieren per zijde [Cragum et al., 2005]. Men dient zich te realiseren dat er een kans is op positieve para-aortale lymfekliermetastasen zonder dat er metastasen aanwezig zijn in de pelviene lymfeklieren. Het voorkomen van deze geïsoleerde para-aortale lymfekliermetastasen bij patiënten met een endometrioïd adenocarcinoom van het endometrium varieert van 1-16% [Abu-Rustum et al., 2009; Mariani et al., 2008]. Omdat het effect van een (uitgebreidere) lymfeklierdissectie op de prognose niet is aangetoond is in het CGOA vooralsnog besloten bij patiënten met een endometrioïd type endometriumcarcinoom slechts een pelviene lymfeklierdissectie te verrichten. Een

omentectomie is niet geïndiceerd.

Schildwachtklier procedure

Om de morbiditeit van de oncologische behandeling te reduceren en toch het tumorstadium betrouwbaar vast te stellen is de schildwachtklier (SN) procedure voor het endometriumcarcinoom ontwikkeld. De SN-procedure met ICG (indocyanine groen) heeft een sensitiviteit van 97.2% (95%CI 85.0-100) en een NPV (negatief voorspellende waarde) van 99.6% (95%CI 97.9-100) [Rossi et al, 2017; How et al., 2018]. Daarbij moet wel in acht worden genomen dat alle pre- of peroperatieve suspecte lymfeklieren moeten worden verwijderd en dat er alsnog een unilaterale pelviene lymfeklierdissectie wordt verricht indien de SN niet gevonden wordt. Er lijkt in de beperkt beschikbare literatuur geen effect te zijn op de prognose van het uitvoeren van een SN t.o.v. een lymfeklierdissectie in zowel laag- als hoog risico patiënten [How et al., 2018, Schiavone et al., 2016, Schiavone et al., 2017]. Er bestaan argumenten dat de SN betrouwbaarder zou kunnen zijn dan de lymfeklierdissectie in het bepalen van het FIGO stadium. De SN is soms gelokaliseerd buiten het standaard lymfeklierdissectie regio's en er wordt 'ultrastaging' verricht van de SN waardoor kleinere metastasen kunnen worden gedetecteerd. Ervaring met het uitvoeren van een SN-procedure speelt een grote rol bij de betrouwbaarheid ervan. In plaats van een volledige lymfadenectomie kan worden gekozen voor een schildwachtklierprocedure indien hier voldoende ervaring mee is.

FIGO stadium II & IIIB

Voor een stadium II en IIIB is niet standaard een radicale uterusextirpatie nodig [Takano et al., 2013; Fu et al, 2018]. Wel moet er gestreefd worden naar tumorvrije resectiemarges.

FIGO stadium IIIA

Indien er preoperatief of peroperatief sprake lijkt van een FIGO IIIA endometrioïd adenocarcinoom dient een complete stadiëring te worden uitgevoerd (inclusief uterusextirpatie, adnexextirpatie beiderzijds, pelviene (verwijdering van beiderzijds minimaal 6 (dus totaal 12) lymfeklieren) en para aortale lymfklieren tot aan de niervene, omentectomie en ten minste 7 bipten) i.p.v. slechts een pelviene stadiëring. Dit is een praktische keuze omdat pas postoperatief onderscheid kan worden gemaakt tussen een FIGO IIIA endometrioïd adenocarcinoom van het endometrium en een dubbeltumor van het endometrium en het ovarium.

FIGO stadium IIIB & IIIC

Indien preoperatief reeds verdenking is op uitbreiding van ziekte buiten de uterus en adnexa (FIGO stadium IIIB of IIIC) dan dient dit allereerst pre- of peroperatief histologisch bevestigd te worden. Vervolgens dient er een weloverwogen stadiëring plaats te vinden. Er moet voldoende worden verwijderd om het exacte stadium en de adjuvante behandeling te bepalen, zonder dat er overbehandeling plaatsvindt (bv. bij vergrote pelviene lymfeklieren dienen in principe para-aortale lymfeklieren te worden gereceerd om te bepalen of er een para-aortaal veld moet worden bestraald, maar bij vergrote para-aortale lymfeklieren is een pelviene en para-aortale lymfeklierdebulking voldoende (naast het verwijderen van de overige voor metastase verdachte deposities)). Bij aanwezigheid van peritoneale laesies is het verrichten van een lymfeklierdissectie dus ook niet geïndiceerd en is het verwijderen van alle zichtbare en palpabele afwijkingen voldoende.

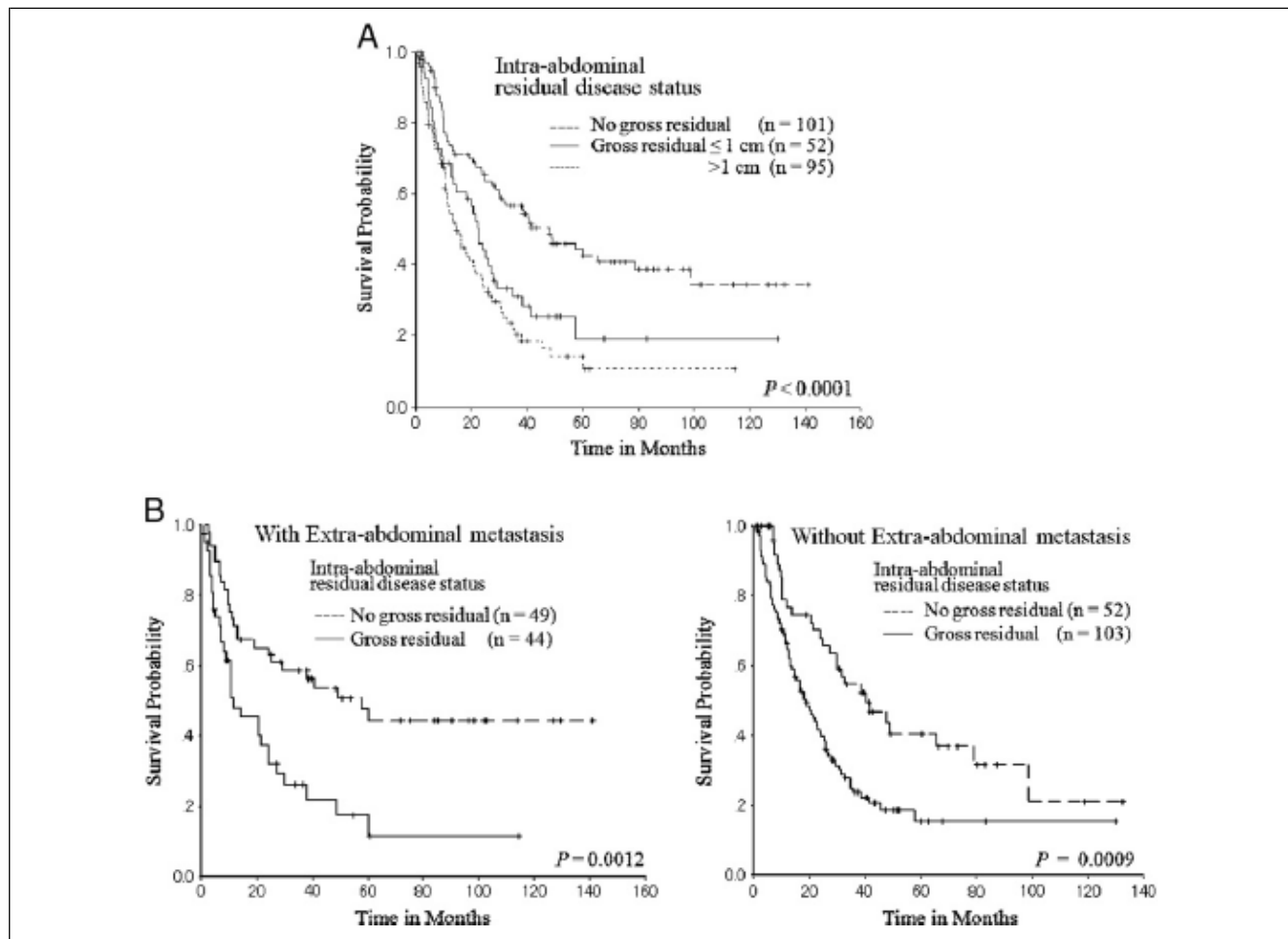
Gevorderd en gemetastaseerd risicoprofiel

Onder het gevorderd risicoprofiel behoren FIGO stadium III met residu ziekte of FIGO stadium IVA. Bij residu ziekte heeft het de voorkeur een complete debulking van het residu te verrichten mits technisch mogelijk en de conditie van patiënte het toe laat.

Onder het gemetastaseerd risicoprofiel behoort het FIGO stadium IVB.

FIGO stadium IV

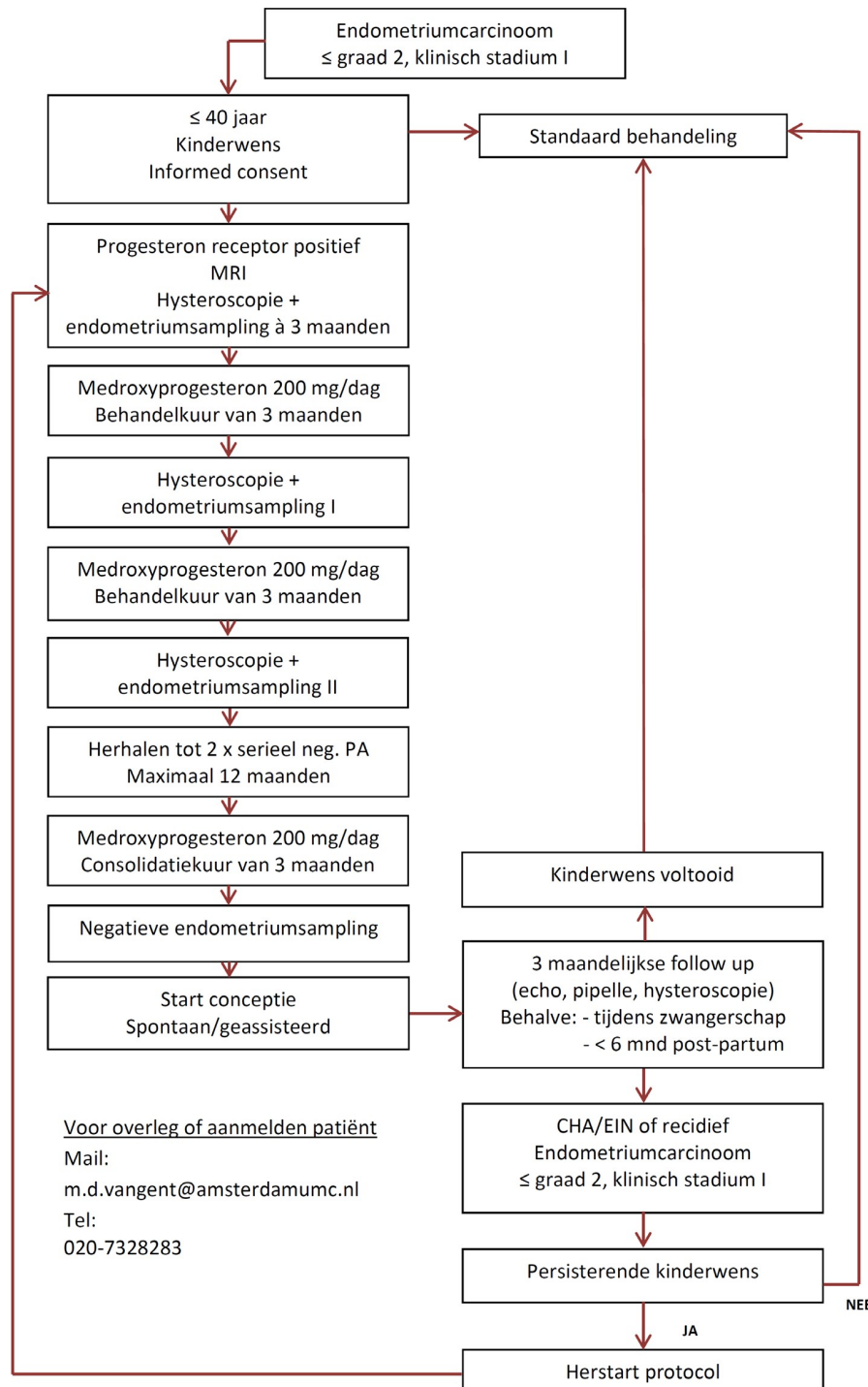
Bij een FIGO stadium IV endometrioid adenocarcinoom van het endometrium wordt de behandeling geïndividualiseerd. (Neo-adjuvante) chemotherapie speelt een belangrijke rol in de behandeling. Voor patiënten met een FIGO stadium IV endometriumcarcinoom die een goede performance status hebben en waar chirurgie een optie lijkt te zijn is het nastreven van een minimaal optimale debulking een goede behandelmethode om een optimale overleving te bereiken [Eto et al., 2012].



Tabel uit het artikel door Eto et al., 2012 die het verschil in overleving aantoont tussen patiënten met FIGO IVB endometriumcarcinoom die een complete, optimale of incomplete intra-abdominale debulking ondergaan

Hoofdstuk 6.2.1 Alternatieve therapie endometrioïd type endometriumcarcinoom

Bij patiënten met een laag risico endometrioïd type endometriumcarcinoom en kinderwens of patiënten die in te slechte conditie zijn voor (uitgebreide) chirurgie kunnen alternatieve therapieën overwogen worden. De opties zijn hormoontherapie en radiotherapie.



Alternatieve therapie - hormoontherapie

Jonge patiënten met een laagrisico endometrioïd adenocarcinoom van het endometrium kunnen worden behandeld met hormoontherapie volgens het bovenstaande behandelingschema.

Het is van groot belang na het afronden van de kinderwens alsnog een hysterectomie te adviseren i.v.m. het hoge recidiefpercentage [Park et al., 2013].

Voor vrouwen die niet geopereerd kunnen worden en geen kinderwens meer hebben heeft curatieve radiotherapie de voorkeur. Alternatief kan ook hormoontherapie worden overwogen. Ter behandeling hebben medroxyprogesteron (Provera) 200mg 1dd1 of Megestrol (Megace) 160mg 1dd1 de voorkeur. Deze behandeling wordt gecontinueerd tot er progressie optreedt.

Alternatieve therapie - radiotherapie

Bij patiënten die conditioneel niet in staat zijn tot behandeling met chirurgie en gediagnosticeerd zijn met een laag of intermediair risico endometriumcarcinoom dient curatieve radiotherapie te worden overwogen [van der Steen-Banasik et al., 2014; Gill et al., 2014]. Het behandelingschema van patiënten met een FIGO IA of IB, graad 1 of 2 endometrioïd adenocarcinoom bestaat uit 6 keer 6 Gy intra-uteriene brachytherapie. Bij patiënten met een FIGO IA of IB, graad 3 endometrioïd adenocarcinoom wordt er 25x EBRT ('external beam radiotherapie') i.c.m. 3x 7 Gy intra-uteriene brachytherapie gegeven. Deze behandeling vindt plaats in de Radiotherapiegroep Arnhem zonder verdoving en biedt daarmee een uitkomst bij patiënten met morbide obesitas. De 5-jaars overleving na deze behandeling bij vrouwen >65 jaar is >75%.

Hoofdstuk 6.2.2 Adjuvante therapie endometrioïd type endometriumcarcinoom

Het behandelingschema met de aanvullende behandeladviezen in het geval van een endometrioïd adenocarcinoom van het endometrium is te vinden in [behandelingschema](#)

Chirurgie

De aanwezigheid van LVSI kan over het algemeen niet betrouwbaar o.b.v. de Pipelle worden vastgesteld. In een klein aantal gevallen zal postoperatief blijken dat een patiënte, door de aanwezigheid van uitgebreide LVSI in het uterus preparaat, in het hoog-intermediaire risicoprofiel met uitgebreide LVSI valt. Ook kan het zo zijn dat de definitieve gradering en/of het stadium afwijkt van de preoperatieve bevindingen. Er is dan soms een simpele hysterectomie met BSO verricht waar we liever hadden gestadieërd. In het [behandelingschema](#) wordt een advies gegeven voor aanvullende behandeling in deze gevallen. Indien er niet gestadieërd is heeft het over het algemeen de voorkeur om in tweede instantie alsnog een (endoscopische) stadiëring te verrichten met als doel de adjuvante therapie te beperken.

Micrometastasen, ITC's en FIGO stadium

Indien er een SN-procedure is uitgevoerd kan het zijn dat er middels ultrastaging micrometastasen of 'isolated tumour cells' (ITC's) worden gedetecteerd. De klinische betekenis hiervan is onderwerp van discussie. De prevalentie van micrometastasen en ITC's in 4 cohorten met >300 patiënten waarbij een SN-procedure werd uitgevoerd was 0.3-2.3% en 2.6-3.7% [Bogani et al., 2019]. Prospectieve studies

beschrijven dat >30% van de positieve SN's een micrometastase of ITC betreft. Een positieve SN blijkt onder patiënten met een laag risico endometriumcarcinoom vaker een micrometastase of ITC te betreffen dan bij patiënten met een hoog risico endometriumcarcinoom (51% vs. 15%) [Kennard et al., 2019]. Aanwezigheid van ITC's is geassocieerd met non-SN pelviene lymfekliermetastasen en aanwezigheid van para-aortale metastasen [Kennard et al., 2019].

Het wordt geadviseerd om een micrometastase te beschouwen als een positieve lymfeklier (FIGO stadium IIIC) en daar ook de adjuvante behandeling op aan te passen [Bogani et al., 2019]. Er is echter nog onvoldoende literatuur beschikbaar waarin het effect van adjuvante behandeling bij ITC's wordt beschreven. Slechts 3 retrospectieve cohorten beschrijven de prognose van in totaal 60 patiënten met ITC's. Patiënten werden behandeld met uiteenlopende adjuvante behandelingschema's. De beschreven recidiefkans varieert van 3.2%-66.7% waarbij er geen overduidelijke relatie lijkt met de toegediende adjuvante therapie [Bogani et al., 2019]. De meeste centra baseren het adjuvante behandeladvies daarom niet op de aanwezigheid van ITC's, maar op uteriene factoren. Binnen het CGOA beschouwen we de aanwezigheid van ITC's (nog) niet als aanwezigheid van relevante kliermetastasen (en wordt het stadium bij enkel aanwezigheid van ITC's niet verhoogd naar een FIGO stadium III). Gezien ITC's een relatief nieuwe entiteit betreffen, wordt er binnen afzienbare tijd meer literatuur verwacht. Elke nieuwe publicatie zal moeten worden mee overwogen in de beslissing tot wel of geen adjuvante therapie bij ITC's als solitaire bevinding.

Radiotherapie

Postoperatieve radiotherapie kan bestaan uit uitwendige radiotherapie (EBRT), inwendige radiotherapie (vaginale brachytherapie), of een combinatie van beide. Vaginale brachytherapie is gericht op lokale controle voornamelijk bij laag en intermediair risico patiënten of als aanvulling op EBRT bij tumoringroei in de cervix. EBRT zal zijn gericht op locoregionale controle: het operatiegebied, de parametria, vaginatop regio en de lymfedrainage stations in het kleine bekken.

Chemotherapie

Uit een Cochrane meta-analyse (2012) komt naar voren dat adjuvante chemotherapie het risico op recidief kan verkleinen en de overleving kan verbeteren [Johnson et al., 2011; Galaal et al., 2014]. Dit was het resultaat van gepoolde data van gerandomiseerde studies. In deze analyse is echter gebruik gemaakt van studies waarin heterogene patiëntengroepen zijn gebruikt (o.a. klinisch manifeste stadium III en IV patiënten), waarin bij slechts 1 individuele studie een significant verbeterde overleving werd gevonden (bij de subgroep van patiënten met een FIGO stadium III en IV endometriumcarcinoom). De PORTEC 3 toonde aan dat het toevoegen van adjuvante chemotherapie na radiotherapie de overleving bij patiënten met een hoog risico endometriumcarcinoom over het algemeen niet significant verbeterde [Boer et al., 2018]. Op grond van de aanwijzingen dat chemotherapie zeer waarschijnlijk in een specifieke patiëntgroep van aanvullende waarde is, wordt binnen het RGOA het volgende geadviseerd:

- Bij patiënten met FIGO stadium IA en IB, graad 1-3 is chemotherapie is niet geïndiceerd
- Bij patiënten met FIGO II zonder pelviene lymfeklierdissectie heeft het alsnog uitvoeren van de pelviene lymfeklierdissectie de voorkeur. Bij negatieve lymfeklierstatus is er geen indicatie voor adjuvante therapie. Wordt er toch geen pelviene lymfeklierdissectie verricht dan is het advies om te behandelen met adjuvante radiotherapie
- Bij patiënten met FIGO stadium III en IV is het advies adjuvante chemotherapie naast de radiotherapie

Indien er zowel chemotherapie als radiotherapie is geïndiceerd is er geen sterke voorkeur in de volgorde van deze twee adjuvante therapieën. Men zou kunnen starten met behandeling van het gebied waar de kans op recidief het hoogst wordt geacht.

Hormoontherapie

Hormonale therapie is bij stadium I-III endometriumcarcinoom (met complete tumorverwijdering na chirurgie) niet geïndiceerd als adjuvante behandeling.

Hoofdstuk 6.3 Sereus & clear cell type endometriumcarcinoom

Het behandelingschema met de primaire en aanvullende behandeladviezen in het geval van een sereus adenocarcinoom of clear cell carcinoom van het endometrium is te vinden in [appendix 5](#).

Tumor beperkt tot uterus zonder klinische en/of chirurgische tekenen van verspreiding buiten de uterus en adnexa:

In principe wordt geadviseerd, wanneer de tumor zich bij onderzoek en beeldvorming beperkt tot de uterus en adnexa (klinisch stadium I-II), om bij het sereuze en clear cell type endometriumcarcinoom, naast de uterusextirpatie ook een complete stadiëring uit te voeren (inclusief uterusextirpatie, adnexextirpatie beiderzijds, pelviene (verwijdering van beiderzijds minimaal 6 (dus totaal 12) lymfeklieren) en para aortale lymfeklieren tot aan de niervene, omentectomie en ten minste 7 bipten). Dit op basis van het feit dat met name het sereuze carcinoom een hoge kans geeft op ziekte buiten de uterus en dan met name peritoneale metastasen.

Ook bij de non-endometriïde type endometriumcarcinoom patiënten kan door een geoefende operateur worden overwogen om een SN-procedure in plaats van een lymfeklierdissectie te verrichten. De SN is ook in de hoog risicogroep een betrouwbare procedure [How et al, 2018]. Er is slechts 1 artikel dat beschrijft dat het uitvoeren van een SN in vergelijking met een lymfeklierdissectie bij patiënten met een sereus type endometriumcarcinoom geen nadelige invloed heeft op de overleving [Schiavone et al., 2017].

Indien de diagnose pas wordt gesteld na een uterusextirpatie en primair niet of incompleet is gestadieerd, luidt het advies alsnog te stadiëren.

Een SEIC dient als sereus carcinoom te worden beschouwd en behandeld gezien er 30% kans op extra-uteriene ziekte wordt beschreven [Slomovitz et al., 2003; Zheng et al., 2005; Jia et al., 2015].

Afhankelijk van het chirurgisch stadium volgt eventueel een aanvullende behandeling.

Hoofdstuk 6.3.1 Aanvullend beleid sereus & clear cell type endometriumcarcinoom

Het behandelingschema met de primaire en aanvullende behandeladviezen in het geval van een sereus adenocarcinoom of clear cell carcinoom van het endometrium is te vinden in [appendix 5](#).

Indien er bij de primaire behandeling geen stadiering verricht is dient bij patiënten met een vermeend FIGO stadium I-II alsnog te worden uitgevoerd, mits de conditie van de patiënt dit toelaat.

Indien er geen stagering kan plaatsvinden (bv. i.v.m. contra-indicaties voor uitgebreidere chirurgie) is het advies EBRT en chemotherapie.

Alle situaties waarin er (pre- of postoperatief) aanwijzingen zijn voor ziekte buiten de uterus en adnexa:

Individualiseren:

- Een uterusextirpatie, dubbelzijdige adnexextirpatie met resectie van alle zichtbare en palpabele afwijkingen is de basis van de behandeling. Deze behandeling wordt gevolgd door 6 x Carboplatin & Paclitaxel met of zonder brachytherapie [Johnson et al., 2011; Galaal et al., 2014, Sagae et al., 2014].
- Er kan ook gekozen worden voor starten met chemotherapie gevolgd door een intervaldebulking (denk hier met name aan bij FIGO stadium IVB)
- In sommige situaties kan alleen chemotherapie gegeven worden en worden afgezien van chirurgie (bijvoorbeeld in FIGO stadium IVB met partiële respons van orgaanmetastasen)

Hoofdstuk 6.4 Carcinosarcoom & ongedifferentieerd type endometriumcarcinoom

Het behandelingschema met de primaire en aanvullende behandeladviezen in het geval van een carcinosarcoom of ongedifferentieerd carcinoom van het endometrium is te vinden in [appendix 5](#).

Tumor beperkt tot uterus zonder klinische en/of chirurgische tekenen van verspreiding buiten de uterus en adnexa:

Voor het klinisch stadium I-II carcinosarcoom wordt complete stadiering ((inclusief uterusextirpatie, adnexextirpatie beiderzijds, pelviene (verwijdering van beiderzijds minimaal 6 (dus totaal 12) lymfeklieren) en para aortale lymfklieren tot aan de niervene, omentectomie en ten minste 7 biopten)

Ook bij de non-endometrioïde type endometriumcarcinoom patiënten kan door een geoefende operateur worden overwogen om een SN-procedure in plaats van een lymfeklierdissectie te verrichten. De SN is ook in de hoog risico groep een betrouwbare procedure [How et al, 2018]. Er is slechts 1 artikel dat beschrijft dat het uitvoeren van een SN in vergelijking met een lymfeklierdissectie bij 132 patiënten met een carcinosarcoom geen nadelige invloed heeft op de overleving [Schiavone et al., 2016].

Indien de diagnose pas wordt gesteld na een uterusextirpatie en primair niet of incompleet is gestadieerd, luidt het advies secundair alsnog een complete stadiering te verrichten.

Afhankelijk van het chirurgisch stadium volgt eventueel aanvullende therapie.

Hoofdstuk 6.4.1 Aanvullend beleid carcinosarcoom & ongedifferentieerd endometriumcarcinoom

Het behandelingschema met de primaire en aanvullende behandeladviezen in het geval van een carcinosarcoom of ongedifferentieerd carcinoom van het endometrium is te vinden in [appendix 5](#).

Indien er bij de primaire behandeling geen stadiering verricht is dient dit alsnog te worden uitgevoerd, mits de conditie van de patiënt dit toelaat.

Indien er geen stagering kan plaatsvinden (bv. i.v.m. contra-indicaties voor uitgebreidere chirurgie): bij FIGO stadium I EBRT, bij FIGO II brachytherapie, EBRT en chemotherapie en bij FIGO >II EBRT en chemotherapie.

Alle situaties waarin (pre- of postoperatief) aanwijzingen zijn voor ziekte buiten de uterus en adnixa:

Individualiseren:

- Een uterusextirpatie, dubbelzijdige adnexextirpatie met verwijdering van alle voor metastasen verdachte laesies (zowel intraperitoneale deposities als retroperitoneale lymfeklieren) is de basis van de behandeling
- In sommige situaties kan alleen (palliatieve) chemotherapie worden geadviseerd (bijvoorbeeld in stadium IVB)
- Overweeg palliatieve radiotherapie bij symptomen van primaire tumor of metastasen

Hoofdstuk 7 Pathologie resectiepreparaat en verslag

De verplichte items in het pathologieverslag van het resectiepreparaat zijn hieronder beschreven. Verslaglegging dient bij voorkeur d.m.v. de 'synoptic reporting' module van PALGA te worden gedaan.

T.a.v. de uterus en adnexa:

- Histologisch type volgens de WHO 2014 (ook percentage van individuele component aangeven indien van toepassing)
 - o Atypische hyperplasie (AH) ofwel endometrioïd intra epitheliale neoplasie (EIN)
 - o (Sereus) endometrium intra epitheliaal carcinoom (SEIC)*
 - o Endometrioïd adenocarcinoom
 - o Sereus adenocarcinoom
 - o Clear cell adenocarcinoom
 - o Carcinosarcoom
 - o Ongedifferentieerd/gededifferentieerd carcinoom
- Invasiediepte myometrium (< of ≥ helft myometrium)
- Ingroei stroma van de cervix
- Aanwezigheid van uitgebreide LVSI of niet
- Status resectievlakken
- Status adnexa
- Gradering
- ER/ PR status
- MMR (tot 70 jaar)
- Twijfel over de het tumortype: laagdrempelig P53
- Optioneel (keuze hangt af van de differentiaal diagnose van de patholoog en de overwegingen):
 - o Twijfel over EIN vs. benigne histologie: PTEN, PAX-2 (MLH1, ARID1a)
 - o Twijfel over SEIC vs. mimics: p53
 - o Verdenking endocervicale tumor: ER, vimentine, CEA, p16 (HPV)
 - o Verdenking sereus (bepaling origine): WT-1

Indien van toepassing t.a.v. stadiëring:

- Ultrastaging van de SN (H&E kleuring en keratinekleuring op 3 niveaus). Bij de evaluatie dient onderscheid te worden gemaakt tussen macrometastasen (>2mm), micrometastasen (>0.2 - ≤2mm) en ITC's (≤0.2mm)
- Aantal lymfklieren en aantal lymfklieren met metastase, per klierstation, zoals door operateur aangeleverd. Indien er aan een bekkenzijde <6 pelviene lymfeklieren (en/of totaal <12 pelviene lymfeklieren) zijn gedetecteerd in het resectiepreparaat dient al het verwijderde vetweefsel te worden ingesloten.
- Extranodale groei bij lymfkiermetastasen
- Beschrijving peritoneale metastasen

Hoofdstuk 8 Nacontrole en follow-up

Hoofdstuk 8.1 Nacontrole

Bij de nacontrole dient er aandacht te zijn voor de volgende onderwerpen:

- Het postoperatieve herstel
- Registratie van eventueel opgetreden complicaties
- Uitleg en verwijzing voor adjuvante behandeling indien geïndiceerd
- De aan de diagnose gekoppelde prognose en toekomstverwachting
- Uitleg en verwijzing naar de klinisch geneticus indien er aanwijzingen zijn voor Lynch syndroom
- Het follow-up schema

Hoofdstuk 8.2 Follow-up

Het doel van de follow up is de evaluatie van therapieresultaat, het opsporen van een behandelbaar (a)symptomatisch recidief, evaluatie van bijwerkingen, de coping van patiënte en de psychoseksuele gevolgen van diagnose en behandeling.

Bij voorkeur wordt de follow-up verricht door de verwijzende gynaecoloog in het regioziekenhuis en (indien van toepassing) door de radiotherapeut, waarbij in dat geval de controles om en om plaatsvinden.

De controles bestaan uit algemeen en gynaecologisch onderzoek. Er bestaat geen indicatie voor het routinematig afnemen van vaginatop cytologie. Aanvullend onderzoek (CT, MR, PET, echo, CA-125) dient alleen op indicatie te worden verricht.

Het is te overwegen voor de frequentie van follow-up bezoeken het volgende schema aan te houden:

- Eerste en tweede jaar: controle elke drie tot vier maanden
- Derde jaar: controle elke zes maanden
- Vierde en vijfde jaar: controle elke twaalf maanden

Er is geen wetenschappelijk bewijs dat follow-up leidt tot een betere overleving.

Hoofdstuk 9 Recidieven

Hoofdstuk 9.1 Diagnostiek

Er moet onderscheid worden gemaakt tussen een lokaal recidief in de vaginatop, een regionaal recidief in het kleine bekken en metastasen op afstand. Indien het recidief beperkt blijft tot het bekken is curatie in de meeste gevallen mogelijk. Een lokaal recidief wordt aangetoond met een biopt. Bij elke verdenking van een locoregionaal recidief dient uitgebreid onderzoek plaats te vinden ter uitsluiting van metastasen op afstand door middel van:

- Algemeen lichamelijk onderzoek
- Gewicht, lengte, algemene conditie (WHO-ECOG-performance status)
- T: gynaecologisch onderzoek inclusief rectaal toucher, afnemen cytologisch/histologisch biopt op indicatie
- N: palpatie lymfklieren inguinaal/supraclaviculair
- M: onderzoek abdomen, onderzoek longen op indicatie
- Gynaecologisch onderzoek, zo nodig onder narcose ter bepaling van de grootte van het recidief en de uitbreiding naar lateraal
- Algemeen bloedonderzoek (incl. hemogram, lever- en nierfunctie) en CA125
- CT-thorax/abdomen
- PET-scan bij curatieve intentie
- Bij verdenking op uitbreiding naar blaas/rectum: cystoscopie/rectoscopie
- Overweeg noodzaak biopt eventuele (verdenking op) metastasen op afstand

Hoofdstuk 9.2 Behandeling

Bij voorkeur wordt het lokale en/of regionale recidief behandeld met bestraling en/of chirurgie. Indien deze opties niet (meer) mogelijk zijn, kan systemische endocriene- of chemotherapie overwogen worden. Met name bij chemotherapie dient een goede afweging gemaakt te worden tussen de te verwachten winst, de problemen die het lokaal recidief veroorzaakt en de bijwerkingen van de chemotherapie (voor de behandeling zie [systemische therapie](#)). Hormonale therapie lijkt meer effectief bij graad 1 en 2 tumoren. In een grote trial met medroxyprogesteronacetaat (MPA) was het responspercentage 37 % voor graad 1, 23% voor graad 2 en 9% voor graad 3 tumoren. Tumoren met een ER en PR receptor responderen beter (25% respectievelijk 37%), maar ook in de ER en PR receptor negatieve tumoren was nog een respons van 7-8%.

Van de recidief sereuze carcinomen blijkt meer dan 50% een component buiten het bekken te hebben. Bij de clear cell carcinomen is dit ongeveer 10-15% hoewel de gegevens hierover schaars zijn. De recidief carcinosarcomen hebben in 50% een lokale component.

Afhankelijk van de wens en conditie van de patiënte, haar co-morbiditeit en de locatie van het recidief zal een keuze gemaakt worden tussen radiotherapie of chemotherapie. De rol van chirurgie bij type II recidieven is in het algemeen klein.

Hoofdstuk 9.2.1 Behandeling lokaal recidief

Bij patiënten met een lokaal recidief die niet eerder bestraald zijn, wordt dit, nadat uitbreiding buiten het bekken middels beeldvorming zo goed mogelijk is uitgesloten, bij voorkeur behandeld met lokale curatieve bestraling. Bij patiënten met een type I recidief is de kans op een complete remissie dan 75-80%. Bij deze groep kan bij een lokaal recidief >2cm chirurgische resectie ('debulking') worden overwogen voorafgaand aan radiotherapie.

Bij patiënten met een lokaal recidief op de vaginatop (centraal recidief) in bestraald gebied, zonder uitbreiding naar de bekkenwand is een exenteratie in een centrum een optie. Voorwaarde hiervoor is dat metastasen op afstand met de grootst mogelijke zekerheid zijn uitgesloten (PET-CT), patiënte in een goede conditie is en dat de patiënte gemotiveerd is om deze ingrijpende chirurgische behandeling te ondergaan. Uitgebreide counseling door uroloog, chirurg en stomaverpleegkundige en verpleegkundig specialist of psycholoog zijn een noodzakelijk onderdeel van het preoperatieve traject.

Hoofdstuk 9.2.2 Behandeling regionaal recidief

Een recidief endometrioid type endometriumcarcinoom laag in de vagina zal bij voorkeur radiotherapeutisch worden behandeld. Wanneer dit door eerdere bestraling niet mogelijk is, biedt chirurgische behandeling in een centrum een enkele keer uitkomst. De behandeling is altijd sterk geïndividualiseerd.

Voor bekkenwandrecidieven zijn de behandelingsmogelijkheden beperkt. Zowel radiotherapie, chirurgie als systeemtherapie zullen per individu moeten worden afgewogen.

Bij patiënten met goed gedifferentieerde tumoren en/of positieve hormoonreceptoren die niet voor radiotherapie of chirurgie in aanmerking komen is endocriene therapie (zie [systemische therapie](#)) een goed alternatief.

Hoofdstuk 9.2.3 Behandeling metastasen op afstand

In het geval van metastasen op afstand is in de meeste gevallen systemische therapie aangewezen, met name als deze symptomatisch zijn of verwacht wordt dat deze op korte termijn symptomatisch zullen worden.

Een geïsoleerde metastase op afstand kan soms lokaal (radicaal) worden behandeld d.m.v. chirurgie en/of radiotherapie.

Systemische therapie - hormoontherapie

Bij type I tumoren heeft het voorschrijven van hormonen de voorkeur. De eerste keus daarbij is progestativa (MPA 200mg 1dd1 of Megace 160 mg 1dd1). Bij falen van progestativa kunnen een aromatase remmer of tamoxifen worden overwogen. Daarnaast zijn er ook opties in studieverband (zie [hoofdstuk 11](#)).

Systemische therapie - chemotherapie

Bij type II endometriumcarcinomen heeft palliatieve chemotherapie met Carboplatin/Paclitaxel de

voorkeur. Patiënten met een sereus endometriumcarcinoom met een indicatie voor systemische therapie worden over het algemeen behandeld met voor het ovariumcarcinoom vigerende chemotherapie. Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat hormonale therapie zinvol is bij de type II tumoren.

1. Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, Soslow RA, Hensley ML, Leitao MM Jr, Gardner GJ, Sonoda Y, Chi DS, Barakat RR. *The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes*. *Gynecol Oncol*. 2009;115(2):236-8
2. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. *Cancer of the corpus uteri*. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(suppl 2):37-50
3. Antonsen SL, Høgdall E, Christensen IJ, Lydolph M, Tabor A, Loft Jakobsen A, Fagö-Olsen CL, Andersen ES, Jochumsen K, Høgdall C. *HE4 and CA125 levels in the preoperative assessment of endometrial cancer patients: a prospective multicenter study (ENDOMET)*. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(11):1313-22
4. Bendifallah S, Canlorbe G, Collinet P, Arsène E, Huguet F, Coutant C, Hudry D, Graesslin O, Raimond E, Touboul C, Daraï E, Ballester M. *Just how accurate are the major risk stratification systems for early-stage endometrial cancer?* *Br J Cancer*. 2015;112(5):793-801
5. Bishop EA, Java JJ, Moore KN, Spirtos NM, Pearl ML, Zivanovic O, Kushner DM, Backes F, Hamilton CA, Geller MA, Hurteau J, Mathews C, Wenham RM, Ramirez PT, Zweizig S, Walker JL. *Surgical outcomes among elderly women with endometrial cancer treated by laparoscopic hysterectomy: a NRG/Gynecologic Oncology Group study*. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;1:109.e1-109.e11
6. Boer de SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, Ottevanger PB, Ledermann JA, Khaw P, Colombo A, Fyles A, Baron MH, Jürgenliemk-Schulz IM, Kitchener HC, Nijman HW, Wilson G, Brooks S, Carinelli S, Provencher D, Hanzen C, Lutgens LCHW, Smit VTHBM, Singh N, Do V, D'Amico R, Nout RA, Feeney A, Verhoeven-Adema KW, Putter H, Creutzberg CL; PORTEC study group. *Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):295-309
7. 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;153:670-675
8. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A. *Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer*. *J Clin Oncol*. 2005;1;23:3668-75
9. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C. *ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up*. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(1):2-30
10. Eto T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Yokota H, Satoh T, Nogawa T, Yoshikawa H, Kamura T, Konishi I. *Clinicopathological prognostic factors and the role of cytoreduction in surgical stage IVb endometrial cancer: A retrospective multi-institutional analysis of 248 patients in Japan*. *Gynecol Oncol*. 2012;127(2):338-44
11. Fu HC, Chen JR, Chen MY, Hsu KF, Cheng WF, Chiang AJ, Ke YM, Chen YC, Chang YY, Huang CY, Kang CY, Kan YY, Hsiao SM, Yen MS. *Treatment outcomes of patients with stage II pure*

- endometrioid-type endometrial cancer: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG-2006) retrospective cohort study.* J Gynecol Oncol. 2018;29(5):e76
12. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD. *Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer.* Cochrane Database Syst Rev. 2012;9:CD006655
 13. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. *Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer.* Cochrane Database Syst Rev. 2014;15(5):CD010681
 14. Gill BS, Kim H, Houser C, Olsen A, Kelley J, Edwards RP, Comerici J, Sukumvanich P, Olawaiye AB, Huang M, Courtney-Brooks M, Beriwal S. *Image-based three-dimensional conformal brachytherapy for medically inoperable endometrial carcinoma.* Brachytherapy 2014;13:542e547
 15. How JA, O'Farrell P, Amajoud Z, Lau S, Salvador S, How E, Gotlieb WH. *Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis.* Minerva Ginecol. 2018;70(2):194-214
 16. <https://www.esgo.org>
 17. <http://www.richtlijnendatabase.nl>
 18. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/erfelijke_darmkanker/algemeen.html
 19. Janda M, Gebski V, Davies LC, Forder P, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Land R, Manolitsas T, Nascimento M, Neesham D, Nicklin JL, Oehler MK, Otton G, Perrin L, Salfinger S, Hammond I, Leung Y, Sykes P, Ngan H, Garrett A, Laney M, Ng TY, Tam K, Chan K, Wrede CD, Pather S, Simcock B, Farrell R, Robertson G, Walker G, Armfield NR, Graves N, McCartney AJ, Obermair A. *Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial.* JAMA. 2017 28;317(12):1224-1233
 20. Jia L, Yuan Z, Wang Y, Cragun JM, Kong B, Zheng W. *Primary sources of pelvic serous cancer in patients with endometrial intraepithelial carcinoma.* Modern Pathology 2015;28:118–127
 21. Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. *Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy.* Cochrane Database Syst Rev. 2011 Oct 5;(10):CD003175
 22. Jørgensen 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;9:1-11
 23. Kennard JA, Stephens AJ, Ahmad S, Zhu X, Singh C, McKenzie ND, Kendrick JE, Holloway RW. *Sentinel lymph nodes (SLN) in endometrial cancer: The relationship between primary tumor histology, SLN metastasis size, and non-sentinel node metastasis.* Gynecol Oncol. 2019;23:p11: S0090-8258(19)31152-7
 24. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC. *Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging.* Int J Gynecol Cancer. 2018;28(5):869-874
 25. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, ter Brugge HG, van der Sijde R, Paulsen L, Wijma J, Bongers MY, Post WJ, van der Zee AG, de Bock GH. *Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial.* Lancet Oncol. 2010;11(8):763-71
 26. NCCN guideline. <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/uterine.pdf>
 27. Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, Seong SJ, Kim TJ, Kim JW, Kim SM, Bae DS, Nam JH. *Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral*

- progesterin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002)*. Eur J Cancer. 2013;49(4):868-74
28. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, Method M, Ade M, Ivanova A, Boggess JF. *A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicenter, prospective cohort study*. Lancet oncology 2017;18:384-92
 29. Sagae S, Susumu N, Viswanathan AN, Aoki D, Backes FJ, Provencher DM, Vaughan M, Creutzberg CL, Kurzeder C, Kristensen G, Lee C, Kurtz JE, Glasspool RM, Small W Jr. *Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for uterine serous carcinoma*. Int J Gynecol Cancer 2014;24(suppl 3):S83-S89
 30. Schiavone MB, Zivanovic O, Zhou Q, Leitao MM Jr, Levine DA, Soslow RA, Alektiar KM, Makker V, Iasonos A, Abu-Rustum NR. *Survival of Patients with Uterine Carcinosarcoma Undergoing Sentinel Lymph Node Mapping*. Ann Surg Oncol. 2016;23(1):196-202
 31. Schiavone MB, Scelzo C, Straight C, Zhou Q, Alektiar KM, Makker V, Soslow RA, Iasonos A, Leitao MM, Abu-Rustum NR. *Survival of Patients with Serous Uterine Carcinoma Undergoing Sentinel Lymph Node Mapping*. Ann Surg Oncol. 2017;24(7):1965-1971
 32. Slomovitz BM, Burke TW, Eifel PJ, Ramondetta LM, Silva EG, Jhingran A, Oh JC, Atkinson EN, Broaddus RR, Gershenson DM, Lu KH. *Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases*. Gynecol Oncol. 2003;91(3):463-9
 33. Steen-Banasik van der, E. *Primary brachytherapy as a radical treatment for endometrial carcinoma*. J Contemp Brachytherapy 2014;6(1):106–112
 34. Sun C, Chen G, Yang Z, Jiang J, Yang X, Li N, Zhou B, Zhu T, Wei J, Weng D, Ma D, Wang C, Kong B. *Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis*. Fertil Steril. 2013;100(3):782-7
 35. Takano M, Ochi H, Takei Y, Miyamoto M, Hasumi Y, Kaneta Y, Nakamura K, Kurosaki A, Satoh T, Fujiwara H, Nagao S, Furuya K, Yokota H, Ito K, Minegishi T, Yoshikawa H, Fujiwara K, Suzuki M. *Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)?* Br J Cancer. 2013;109(7):1760-5
 36. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J, Boyd N, Pike J, Anglesio M, Kwon JS, Karnezis AN, Huntsman DG, Gilks CB, McAlpine JN. *Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer*. Cancer 2017;123(5):802-813
 37. Zheng W, Schwartz, PE. *Serous EIC as an early form of uterine papillary serous carcinoma: recent progress in understanding its pathogenesis and current opinions regarding pathologic and clinical management*. Gynecol oncol 2005:5779-582

Link naar studies binnen de DGOG:

<https://www.nvog.nl/organisatie/pijler-oncologie/dgog/studies/>

Link naar studies binnen het RGOA:

Volgt op de CGOA website

Appendix 1 FIGO stadiëring

| Klinisch | FIGO 2009 | FIGO Corpus Uteri 2009 | TNM |
|------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| I | I | Tumor beperkt zich tot corpus uteri | T1 |
| | - IA - IB | - Geen of minder dan de helft van het myometrium geïnfiltreerd - Meer of tot en met de helft van het myometrium geïnfiltreerd | T1a T1b |
| II | II | Tumoruitbreiding in cervicale stroma maar reikt niet verder dan de uterus | T2 |
| III | III | Lokale en/of regionale verspreiding van de tumor | T3 en/of N1 |
| | IIIA | Tumor beperkt tot de serosa en/of adnexa | T3a |
| | IIIB | Vaginaal en/of betrokkenheid van de parametria | T3b |
| | IIIC | Metastasen naar bekken en/of para-aortale lymfeklieren* | T1-3N1 |
| | - IIIC ₁ - IIIC ₂ | - Positieve pelviene klieren* - Positieve para-aortale klieren met of zonder positieve pelviene klieren* | |
| IV | IV | Tumor met ingroei in blaas en/of darm, en/of metastasen op afstand | T4 en/of M1 |
| | - IVa | - Beperkt tot ingroei in blaas/darm | T4 |
| | - IVb | - Metastasen op afstand, inclusief intra-abdominale metastasen en/of inguinale lymfeklieren | T1-4NxM1 |

* Aanwezigheid van macro- en micrometastasen (aanwezigheid van ITC's worden niet meegenomen in upstaging naar FIGO IIIC)

Appendix 2 Risicoclassificatie

| Risicoprofiel | Beschrijving |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Laag | Endometrioïd adenocarcinoom graad 1 of 2, FIGO IA, LVSI negatief |
| Intermediair | Endometrioïd adenocarcinoom graad 1 of 2, FIGO IB, LVSI negatief |
| Hoog-intermediair | - Endometrioïd adenocarcinoom graad 3, FIGO IA, LVSI negatief/positief - Endometrioïd adenocarcinoom graad 1 of 2 FIGO IA of IB, LVSI positief |
| Hoog | - Endometrioïd adenocarcinoom graad 3, FIGO ≥IB LVSI negatief/positief - Endometrioïd adenocarcinoom FIGO ≥II, - Sereus adenocarcinoom, clear cell carcinoom, carcinosarcoom, ongedifferentieerd carcinoom |
| Gevorderd | Alle histologische typen, FIGO III met ziekte residu of FIGO IVA |
| Gemetastaseerd | FIGO IVB |

Appendix 3 Schema primaire behandeling endometrioïd adenocarcinoom van het endometrium

Aangezien de aanwezigheid van uitgebreide LVSI over het algemeen niet goed kan worden gesteld o.b.v. een Pipelle biopt wordt daar in onderstaande tabel geen rekening mee gehouden (zie eventueel [appendix 4.](#)).

!: Indien er meerdere opties worden genoemd, heeft de bovenste optie de voorkeur, mits de conditie van patiënte dit toelaat

*: Pelviene stadiering bestaat uit hysterectomie, adnexectomie en pelviene lymfeklierdissectie (verwijdering van beiderzijds minimaal 6 (dus totaal 12) lymfeklieren). In plaats van een lymfadenectomie kan worden gekozen voor een SN-procedure, mits hier voldoende ervaring mee is.

^: Complete stadiering bestaat uit cytologie, hysterectomie, adnexectomie, pelviene (verwijdering van beiderzijds minimaal 6 (dus totaal 12) lymfeklieren) en para-aortale lymfeklierdissectie, een omentectomie en 7 peritoneum biopten. In plaats van een volledige lymfadenectomie kan worden gekozen voor een schildwachtprocedure indien hier voldoende ervaring mee is.

‡: Bij hysterectomie streven naar vrije resectievlakken. Radicale uterusexectomie is niet geïndiceerd.

=: Indien preoperatief reeds verdenking is op FIGO stadium III ziekte dan dient dit allereerst pre- of peroperatief histologisch bevestigd te worden. Vervolgens dient er een weloverwogen stadiering plaats te vinden. Er moet voldoende worden verwijderd om het exacte stadium en de adjuvante behandeling te bepalen, zonder dat er overbehandeling plaatsvindt (bv. bij vergrote pelviene lymfeklieren wel para-aortale lymfeklieren verwijderen om te bepalen of er een para-aortaal veld moet worden bestraald, maar bij vergrote para-aortale lymfeklieren is een pelviene en para-aortale lymfeklierdebulking voldoende (naast het verwijderen van de overige voor metastase verdachte deposities)).

+: Onder debulking wordt verstaan dat alle intra-peritoneale en retroperitoneale afwijkingen zichtbaar op de preoperatieve beeldvorming en gedetecteerd tijdens de OK (na definitieve bevestiging dat het een FIGO stadium III/IV ziekte betreft) worden verwijderd.

| Risico profiel (ESGO) | Preoperatief stadium FIGO 2009 | Graad | Leeftijd | Aanbevolen primaire behandeling ¹ (bij meerdere opties: bovenste de voorkeur) |
|-----------------------|--------------------------------|-------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Laag | IA | 1-2 | <45 | TLH tubectomie |
| | IA | 1-2 | ≥45 | TLH BSO |
| Intermediair | IB | 1-2 | | TLH BSO |
| Hoog Intermediair | IA-IB | 1-2 | | TLH BSO |
| | IA | 3 | | TLH BSO |
| Hoog | IB | 3 | | Pelviene stadiering* |
| | II | 1-3 | | Pelviene stadiering*,‡ |
| | IIIA | 1-3 | | Complete stadiering [^] |
| | IIIB | 1-3 | | Stadiering ^{†, =} |
| | IIIC | 1-3 | | Stadiering ⁻ |
| Gevorderd | IVA | 1-3 | | (Interval)debulking |

| | | | | |
|--|-----|-----|--|----------------------|
| | | | | Palliatieve therapie |
| | IVB | 1-3 | | (Interval)debulking |
| | | | | Palliatieve therapie |

TLH: Totale laparoscopische hysterectomie (of robot-geassisteerde TLH), BSO: Bilaterale salpingo-öoforectomie

Appendix 4 Schema aanvullende behandeling endometrioïd adenocarcinoom van het endometrium

!: Indien er meerdere opties worden genoemd, heeft de bovenste optie de voorkeur, mits de conditie van patiënte dit toelaat

#: Indien er na stadiering wel lymfekliermetastasen of metastasen op afstand blijken te zijn, behoort het schema opnieuw te worden doorlopen met inachtneming van het nieuwe stadium en het daarbij behorende adjuvante behandeladvies

*: Pelviene stadiering bestaat uit hysterectomie, adnexextirpatie en pelviene lymfeklierdissectie (verwijdering van beiderzijds minimaal 6 (dus totaal 12) lymfeklieren). In plaats van een volledige lymfadenectomie kan worden gekozen voor een schildwachtklierprocedure indien hier voldoende ervaring mee is.

^: Complete stadiering bestaat uit cytologie, hysterectomie, adnexextirpatie, pelviene (verwijdering van beiderzijds minimaal 6 (dus totaal 12) lymfeklieren) en para-aortale lymfeklierdissectie, een omentectomie en 7 peritoneum bipten. In plaats van een volledige lymfadenectomie kan worden gekozen voor een schildwachtklierprocedure indien hier voldoende ervaring mee is.

‡: Bij hysterectomie streven naar vrije resectievlakken. Radicale uterusextirpatie is niet geïndiceerd.

&: Chemo bestaat uit sequentieel 6 kuren Carboplatin en Paclitaxel

\$: Indien ingroei in cervix

=: Indien pre-operatief reeds verdenking is op een FIGO stadium III ziekte dan dient dit allereerst pre- of peroperatief histologisch bevestigd te worden. Vervolgens dient er een weloverwogen stadiering plaats te vinden. Er moet voldoende worden verwijderd om het exacte stadium en de adjuvante behandeling te bepalen, zonder dat er overbehandeling plaatsvindt (bv. bij vergrote pelviene lymfeklieren wel para-aortale lymfeklieren verwijderen om te bepalen of er een para-aortaal veld moet worden bestraald, maar bij vergrote para-aortale lymfeklieren is een pelviene en para-aortale lymfeklierdebulking voldoende (naast het verwijderen van de overige voor metastase verdachte deposities)).

+: Onder debulking wordt verstaan dat alle intra-peritoneale en retroperitoneale afwijkingen zichtbaar op de preoperatieve beeldvorming en gedetecteerd tijdens de OK (na definitieve bevestiging dat het een FIGO stadium III/IV ziekte betreft) worden verwijderd.

| Risico profiel (ESGO) | Post-operatief stadium FIGO 2009 | Graad | Uitgebreide LVSI | Leef-tijd | Uitgevoerde chirurgie | Aanvullende chirurgie ¹ (bij meerdere opties: bovenste de voorkeur) | Lymfe-klier status | Adjuvante radio therapie | Adjuvante chemo Therapie ^{&} |
|-----------------------|----------------------------------|-------|------------------|-----------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
| Laag | IA | 1-2 | - | <45 | TLH tubectomie | - | | - | - |
| | IA | 1-2 | - | ≥45 | TLH BSO | - | | - | - |
| | | | - | ≥45 | TLH | BSO | | - | - |
| Int | IB | 1-2 | - | <60 | TLH BSO | - | | - | - |
| | | | - | <60 | TLH | BSO | | - | - |
| | IB | 1-2 | - | ≥60 | TLH BSO | - | - | Brachy | - |
| | | | - | ≥60 | TLH | BSO | - | Brachy | - |
| Hoog Int | IA-IB | 1-2 | + | | TLH BSO | Pelviene stadiëring* ^{,#} | N0 | Brachy | - |
| | | | + | | | Geen stadiëring | Nx | EBRT | - |

| | | | | | | | | | |
|------------------------|-------|-----|--------|-----|-------------------------------------|-------------------------------------|----|----------------------------------------------|--------------------------|
| | | | + | | Pelviene stadiëring* [#] | - | NO | Brachy | - |
| | IA | 3 | - | <60 | TLH BSO | - | - | - | - |
| | | 3 | - | ≥60 | TLH BSO | - | - | Brachy | - |
| | IA | 3 | + | | TLH BSO | Pelviene stadiëring* [#] | NO | Brachy | - |
| | | | + | | | Geen stadiëring | Nx | EBRT | - |
| | | | - of + | | Pelviene stadiëring* [#] | - | NO | Brachy | - |
| Hoog | IB | 3 | - of + | | Pelviene stadiëring* [#] | - | NO | Brachy | - |
| | | | - of + | | TLH BSO | Pelviene stadiëring* [#] | NO | Brachy | - |
| | | | | | | Geen stadiëring | Nx | EBRT | - |
| | II | 1-3 | - of + | | Pelviene stadiëring* ^{†,#} | - | NO | Brachy | - |
| | | | - of + | | TLH BSO [‡] | Pelviene stadiëring* ^{†,#} | NO | Brachy | - |
| | | | | | | Geen stadiëring | Nx | Brachy + EBRT | - |
| | IIIA | 1-3 | - of + | | Complete stadiëring ^{^,#} | - | NO | Brachy | + |
| | | | - of + | | TLH BSO | Complete stadiëring ^{^,#} | NO | Brachy | + |
| | | | | | | Geen stadiëring | Nx | EBRT | + |
| | IIIB | 1-3 | - of + | | Stadiëring ^{†,#,=} | - | NO | Brachy [§] + EBRT (beperkt veld) | + |
| | | | - of + | | Debulking ^{†,+} | Complete debulking bij residu | Nx | Brachy [§] + EBRT | + |
| | IIIC1 | 1-3 | - of + | | Stadiëring ^{*,#,,=} | | | EBRT | + |
| | | | - of + | | Debulking ⁺ | Complete debulking bij residu | | EBRT | + |
| | IIIC2 | 1-3 | - of + | | Stadiëring ^{*,#,,=} | | | EBRT (ext field) | + |
| | | | - of + | | Debulking ⁺ | Complete debulking bij residu | | EBRT (ext field) | + |
| Gevor- derd | IVA | 1-3 | | | (Interval)debulking ⁺ | | | | (Neo-adj) Carbo/Taxol |
| | | | | | Palliatieve therapie | | | Individualiseren | |
| | IVB | 1-3 | | | (Interval)debulking ⁺ | | | | (Neo-adj) Carbo/Taxol |
| | | | | | Palliatieve therapie | | | Individualiseren | |

Int: Intermediair, LVSI: uitgebreide lymfangioinvasie, TLH: Totale laparoscopische hysterectomie (mag ook een robot-geassisteerde TLH betreffen), BSO: Bilaterale salpingo-öoforectomie, Brachy: brachytherapie, ext: extended field (para-aortaal veld), EBRT: External beam radiotherapy, Neo-adj: neo-adjuvant, Carbo: Carboplatin, Taxol: Paclitaxel

Appendix 5 Behandelingschema non-endometrioïde type endometriumcarcinoom

Deze schema's betreffen het primaire behandeladvies en de aanvullende behandeladviezen in geval van een sereus, clear cell of ongedifferentieerd endometriumcarcinoom en het carcinosarcoom.

Primaire chirurgische behandeladvies

!: Indien er meerdere opties worden genoemd, heeft de bovenste optie de voorkeur, mits de conditie van patiënte dit toelaat

^: Complete stadiëring bestaat uit hysterectomie, adnexextirpatie, pelviene (verwijdering van beiderzijds minimaal 6 (dus totaal 12) lymfeklieren) en para-aortale lymfeklierdissectie, (uit praktisch oogpunt) een omentectomie en 7 peritoneum biopten. In plaats van een volledige lymfadenectomie kan worden gekozen voor een schildwachtklierprocedure indien hier voldoende ervaring mee is.

‡: Bij hysterectomie streven naar vrije resectievlakken. Radicale uterusextirpatie is niet geïndiceerd.

+: Onder debulking wordt verstaan dat alle intra-peritoneale en retroperitoneale afwijkingen zichtbaar op de preoperatieve beeldvorming en gedetecteerd tijdens de OK (na definitieve bevestiging dat het een FIGO stadium III/IV ziekte betreft) worden verwijderd.

| Risico profiel (ESGO) | Preoperatief stadium FIGO 2009 | Aanbevolen primaire chirurgische behandeling |
|-----------------------|--------------------------------|----------------------------------------------|
| Hoog | IA-IB | Complete stadiëring [^] |
| | II | Complete stadiëring ^{^,‡} |
| | III | Debulking ^{‡,+} |
| Gevorderd | IV | Debulking ⁺ |
| | | Palliatieve chemotherapie |

Aanvullende behandeladvies:

!: Indien er meerdere opties worden genoemd, heeft de bovenste optie de voorkeur, mits de conditie van patiënte dit toelaat

^: Complete stadiëring bestaat uit hysterectomie, adnexextirpatie, pelviene (verwijdering van beiderzijds minimaal 6 (dus totaal 12) lymfeklieren) en para-aortale lymfeklierdissectie, (uit praktisch oogpunt) een omentectomie en 7 peritoneum biopten. In plaats van een volledige lymfadenectomie kan worden gekozen voor een schildwachtklierprocedure indien hier voldoende ervaring mee is.

‡: Bij hysterectomie streven naar vrije resectievlakken. Radicale uterusextirpatie is niet geïndiceerd.

&: Chemo bestaat uit sequentieel 6 kuren Carboplatin en Paclitaxel

‰: Wel adjuvante chemotherapie bij het sereus en clear cell carcinoom. Geen chemotherapie bij het carcinosarcoom

+: Onder debulking wordt verstaan dat alle intra-peritoneale en retroperitoneale afwijkingen zichtbaar op de pre-operatieve beeldvorming (na definitieve bevestiging dat het een FIGO stadium III ziekte betreft) worden verwijderd.

| Risico profiel (ESGO) | Stadium FIGO 2009 | Uitgevoerde chirurgie | Aanvullende chirurgie | Lymfeklier status | Adjuvante radio-therapie | Adjuvante chemo-therapie ^{&} |
|-----------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
| Hoog | IA-IB | Complete stadiëring [^] | | N0 | Brachy | - |
| | | TLH + BSO | Complete stadiëring [^] | N0 | Brachy | - |
| | | | Geen stadiëring | Nx | EBRT | +/- [‰] |
| | II | Complete stadiëring ^{^,‡} | | N0 | Brachy | + |
| | | TLH + BSO [‡] | Complete stadiëring ^{^,‡} | N0 | Brachy | + |
| | | | Geen stadiëring | Nx | Brachy + EBRT | + |
| III | Debulking ⁺ /stadiëring [‡] | | Complete debulking bij residu | N- | Brachy | + |
| | | | | N+ | EBRT | + |
| Gevorderd | IV | Debulking ⁺ /stadiëring / TLH + BSO | Complete debulking bij residu | N+/- | (Neo-adj) chemotherapie | |

LVSI: lymfangioinvasie, TLH: Totale laparoscopische hysterectomie (mag ook een robot-geassisteerde TLH betreffen), BSO: Bilaterale salpingo-öforectomie, Brachy: brachytherapie, EBRT: External beam radiotherapy, Carbo: Carboplatin, Taxol: Paclitaxel

Appendix 6 Aanpassingen protocol t.o.v. versie 7.1

Versie 7.2: Tabel appendix 5 aangepast met toevoeging stadium III N- en N+

Versie 7.3: Verwijzingen naar landelijke richtlijnen aangepast naar www.richtlijndatabase.nl omdat de website <https://www.oncoline.nl> niet meer bereikbaar is