

PROTOCOL Regio Gynaecologische Oncologie Amsterdam

Endometriumcarcinoom 2024 versie 8.8

RICHTLIJNEN VOOR ONDERZOEK EN BEHANDELING VAN MALIGNIE TUMOREN VAN HET ENDOMETRIUM

Opmerkingen en vragen graag mailen naar j.c.kasius@amsterdamumc.nl

Inhoud

Samenvatting.....	4
Hoofdstuk 1 Inleiding	7
Hoofdstuk 1.1 Inleiding	7
Hoofdstuk 1.2 Incidentie	7
Hoofdstuk 1.3 Overleving.....	7
Hoofdstuk 1.4 Risicofactoren	8
Hoofdstuk 1.5 Moleculaire classificatie	8
Hoofdstuk 2 Screening en familiair verhoogd risico	10
Hoofdstuk 3 FIGO stadiumindeling en TNM classificatie	12
Hoofdstuk 4 Diagnostiek	13
Hoofdstuk 4.1 Anamnese	13
Hoofdstuk 4.2 Lichamelijk onderzoek	13
Hoofdstuk 4.3 Laboratoriumdiagnostiek	13
Hoofdstuk 4.4 Preoperatieve histologie.....	13
Hoofdstuk 4.5 Beeldvormende diagnostiek.....	15
Hoofdstuk 5 Organisatie van zorg	17
Hoofdstuk 6 Therapie.....	19
Hoofdstuk 6.1 Algemeen.....	19
Hoofdstuk 6.2 Endometrioïd type endometriumcarcinoom.....	20
Hoofdstuk 6.2.1 Andere therapie opties endometrioïd type endometriumcarcinoom	24
Hoofdstuk 6.2.2 Adjuvante therapie endometrioïd type endometriumcarcinoom.....	25
Hoofdstuk 6.3 Non-endometrioïde type endometriumcarcinoom.....	27
Hoofdstuk 6.3.1 Adjuvante therapie non-endometrioïde type endometriumcarcinoom	28
Hoofdstuk 7 Pathologie resectiepreparaat en verslag.....	30
Hoofdstuk 8 Nacontrole en follow-up.....	31

Hoofdstuk 8.1	Nacontrole	31
Hoofdstuk 8.2	Follow-up	31
Hoofdstuk 9	Recidieven.....	32
Hoofdstuk 9.1	Diagnostiek	32
Hoofdstuk 9.2	Behandeling	32
Hoofdstuk 9.2.1	Behandeling lokaal recidief.....	32
Hoofdstuk 9.2.2	Behandeling regionaal recidief	33
Hoofdstuk 9.2.3	Behandeling metastasen op afstand	33
Hoofdstuk 10	Referenties.....	35
Hoofdstuk 11	Studies	41
Appendix 1	FIGO stadiëring	42
Appendix 2a	Risicoprofiel	43
Appendix 2b	Risicoprofiel – anders gevisualiseerd.....	44
Appendix 3	Schema behandeling van het endometriumcarcinoom	45

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, cervixcytologie (indien van toepassing), endometriumsampling
- Laboratoriumonderzoek: routine (preoperatief) bloedonderzoek (incl. Ca125)
- Beeldvormend onderzoek:
 - Standaard:
 - o Transvaginale echografie
 - o Bij patiënten met onverklaarde dyspnoe of verminderde inspanningstolerantie moet worden gedacht aan beeldvorming van de thorax middels X-thorax of CT thorax (keuze o.b.v. de ernst van de klachten en de differentiaal diagnose).
 - o Een X-thorax wordt NIET standaard verricht
 - Aanvullend:
 - o MRI-abdomen (incl bovenbuik) + CT-thorax (of MRI pelvis en CT thorax/abdomen):
 - Cervix ingroei bij lichamelijk onderzoek of o.b.v. een echo (ook cervicaal biopt ter bevestiging)
 - Graad 3 (ter differentiatie IA/IB)
 - o CT thorax/abdomen:
 - Bij hoog-intermediair of hoger risicoprofiel die niet aan de voorwaarden van een MRI voldoen
 - Non-endometrioid adenocarcinoom
 - P53abn
 - Bij verhoogd Ca125
 - o PET: Bij recidief als curatieve behandeling wordt overwogen
 - o Cystoscopie/recto/sigmoïdoscopie: bij specifieke mictie- of defecatieklachten
- Bespreken in MDO CGOA pre- en postoperatief met verslaglegging in het patiëntdossier en brief aan huisarts en verwijzers/medebehandelaars

Organisatie van zorg

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

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

Behandeling

De primaire behandeling van patiënten met een endometrioid adenocarcinoom met een laag en intermediair risicoprofiel bestaat uit een (bij voorkeur minimaal invasieve) uterusextirpatie met bilaterale adnexextirpatie. Bij vrouwen <45 jaar en FIGO IA en graad 1 kunnen de ovaria in situ worden gelaten. Overleg preoperatief over operatief uitdagende patiënten met een intermediair risicoprofiel

of een SLN naast de standaard uterusextirpatie + BSO bij hen de voorkeur heeft (het kan een zeer moeizame stadiëring in 2^e instantie voorkomen).

Indien er in (de definitieve) PA sprake blijkt van een non-endometrioid adenocarcinoom of een hoog-intermediair risico endometrioid adenocarcinoom 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 non-endometrioid adenocarcinoom of een hoog-intermediair risicoprofiel endometrioid adenocarcinoom bestaat uit een stadiëring (incl. uterusextirpatie met bilaterale salpingo-oöphorectomie (BSO) en schildwachtklier (SLN) procedure of pelviene lymfeklierdissectie (en para-aortale lymfeklierdissectie tot aan de niervene, een omentectomie en bipten afhankelijk van de histologie). 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). Verricht laagdrempelig een laparotomie bij parametrium ingroei om vrije snijranden te waarborgen. Bij patiënten met preoperatief FIGO stadium ≥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 complete debulking kan worden bereikt (+/- neo-adjuvante chemotherapie) moet dit worden nagestreefd mits de conditie van patiënte dit toelaat.

Als er vanwege (discrepantie tussen de histologie en) het moleculaire profiel twijfel bestaat over het verrichten van een stadiëring wordt gekozen voor een ministadiëring om daarmee wel informatie te krijgen over het stadium van de ziekte zonder veel toegenomen morbiditeit van de behandeling.

De adjuvante behandeling is beknopt als volgt:

Endometrioid endometrium: bij patiënten met een FIGO I en 2 van de 3 risicofactoren (leeftijd >60 jaar, FIGO stadium IB, graad 3) wordt er adjuvant brachy therapie geadviseerd. Brachy wordt ook geadviseerd bij patiënten met een endometrioid adenocarcinoom FIGO stadium II of gestadieerd stadium I met LVSI. EBRT en chemo volgens het PORTEC3 schema wordt geadviseerd bij FIGO IIIB of IIIC. Indien een patiënte vanwege haar conditie slechts 1 type adjuvante behandeling aan lijkt te kunnen wordt laagdrempelig gekozen voor chemotherapie. Alleen chemotherapie wordt geadviseerd aan patiënten met FIGO IV ziekte.

Non-endometrioid adenocarcinoom: bij patiënten met een FIGO I wordt adjuvant brachy therapie geadviseerd. Bij patiënten met een FIGO II & IIIA adjuvant brachy en chemo. EBRT en chemo volgens het PORTEC3 schema wordt geadviseerd bij FIGO IIIB of IIIC. Indien een patiënte vanwege haar conditie slechts 1 type adjuvante behandeling aan lijkt te kunnen wordt laagdrempelig gekozen voor chemotherapie. Alleen chemotherapie wordt geadviseerd aan patiënten met FIGO IV ziekte.

Moleculair profiel: algemene principes: bij patiënten met een *POLE*mut wordt vaker afgezien van adjuvante behandeling. Bij patiënten met een MMRd lijkt immuuntherapie de meest effectieve behandeling. Onderzoek hierna is gaande. Bij patiënten met een p53 mutatie is chemotherapie het meest effectief.

De gedetailleerde behandeloverzichten voor het endometriumcarcinoom vindt u in [appendix 3](#).

Follow up

- Door verwijzend gynaecoloog in het regioziekenhuis. Na uitwendige radiotherapie om en om

met de radiotherapeut.

- Schema: geïndividualiseerd plan maken tussen patiënt en behandelaar. Voorstel: voor laag-risico patiënten 3-jaar follow-up: 3, 12, 24 en 36 maanden na behandeling. Controles meer frequent en/of langduriger (tot 5 jaar) bij patiënten met een hoger risico endometriumcarcinoom, bijvoorbeeld elke 4 maanden de eerste 2 jaar en elke 6-12 maanden de daarop volgende 3 jaar.
- Te verrichten onderzoek: algemeen en gynaecologisch onderzoek. Alleen op indicatie is aanvullend onderzoek geïndiceerd (echo, Ca125, CT, MRI, PET).
- Behandelaars sturen elkaar kopieën van de brieven naar de huisarts en verwittigen elkaar in ieder geval bij een recidief of overlijden.

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 [Concin et al., 2020]

Hoofdstuk 1.2 Incidentie

In Nederland wordt jaarlijks bij >2000 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 550 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 (rapportage 2016) (alle histologische typen gecombineerd) is als volgt:

Stadium I: één jaar na de diagnose zijn bijna alle patiënten nog in leven, na vijf jaar is dit 93%
Stadium II: één jaar na de diagnose is 95% van de patiënten nog in leven, na vijf jaar is dit 75%
Stadium III: één jaar na de diagnose is 80% van de patiënten nog in leven, na vijf jaar is dit 48%
Stadium IV: één jaar na de diagnose is 48% van de patiënten nog in leven, na vijf jaar is dit 15%

In de subgroep van patiënten met een FIGO stadium IB graad 3 endometrioïd adenocarcinoom is er een verhoogde kans op locoregionale en recidieven op afstand.

Ook het non-endometrioïde type endometriumcarcinoom gaat gepaard met een slechtere prognose. Er wordt in het algemeen uitgegaan van maximaal 20% non-endometrioïde endometriumcarcinomen, wat neer zou komen op jaarlijks 500 vrouwen met deze aandoening. Van deze patiënten heeft een aanzienlijk hoger percentage vrouwen reeds extra-uteriene ziekte 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 endometrioïd endometriumcarcinoom zijn:

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

De risicofactoren voor het non-endometrioïd endometriumcarcinoom zijn niet geheel duidelijk. Er is geen relatie met oestrogene stimulatie en atypische hyperplasie zoals bij het endometrioïd type 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 non-endometrioïd endometriumcarcinoom. In de plaats daarvan worden wel P53 mutaties gevonden.

Het carcinosarcoom neemt ook wat betreft immunohistochemie een bijzondere (tussen)plaats in. Het betreft een heterogene groep. Het genetisch profiel vertoont zowel kenmerken van endometrioïd (PTEN-mutatie) als het non-endometrioïd endometriumcarcinoom (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 1.5 Moleculaire classificatie

Omdat onderscheid tussen endometrioïd en non-endometrioïd endometriumcarcinomen, vanwege grote moleculaire heterogeniteit, beperkingen kent is er recent veel onderzoek gedaan naar andere markers die invloed hebben op de prognose. In 2013 is er door “The Cancer Genome Atlas” een nieuwe methode ontwikkeld om het endometriumcarcinoom te classificeren. Op basis van moleculaire tumorkenmerken kunnen endometriumcarcinoom patiënten in vier subgroepen worden onderverdeeld. De moleculaire risicoklassen zijn:

Afkorting	Uitleg	Prognose
POLE	<i>POLE</i> -ultra gemuteerd	Beste prognose, waarschijnlijk zelfs bij gemetastaseerde ziekte
p53abn	<i>TP53</i> abnormaal	Slechtste prognose
MMRd	Mismatch repair deficiënt	Intermediaire prognose
NSMP	<i>TP53</i> ‘wildtype’ of ‘niet nader te specificeren groep’	Intermediaire prognose

Onderverdeling in deze moleculaire risicoklassen kan grotendeels worden gedaan met

immunohistochemie die bij veel patiënten met een endometriumcarcinoom al standaard wordt ingezet (p53 kleuring en bepaling van mismatch repair deficiëntie). Alleen de POLE mutatie bepaling kan op dit moment worden verricht door redelijk kostbaar DNA onderzoek. Er wordt momenteel onderzoek gedaan naar een minder kostbaar alternatief. In de NSMP groep vallen de vrouwen met endometriumcarcinoom die niet tot de andere subgroepen worden geclassificeerd. Hoewel estrogeen receptor (ER) expressie geen onderdeel is van de moleculaire classificatie zijn er aanwijzingen dat de zeldzame NSMP ER- groep een slechtere prognose heeft dan de ER+ groep; meer vergelijkbaar met de *TP53* abn tumoren. De predictieve waarde van deze bevinding is nog onduidelijk [Vermij et al, 2023]. Voor deze groep wordt individualisering van de behandeling via het MDO geadviseerd en zou de voorgestelde adjuvante behandeling dus meer kunnen lijken op die van de *TP53* abn tumoren. Tenslotte is het ook mogelijk dat patiënten in 2 moleculaire subgroepen worden geclassificeerd. Dit komt slechts in 3-5% van de patiënten voor [Leon-Castillo, 2020]. Onderzoek wijst uit dat de subgroep met de gunstigste prognose het ziektebeloop bepaald.

Onderzoek heeft aangetoond dat met behulp van de moleculaire classificatie de prognose van patiënten met een endometriumcarcinoom beter kan worden voorspeld dan met de oude classificatie, die gebaseerd is op histologie en graad. De *POLE*mut groep blijkt een zeer goede overleving te hebben, gevolgd door de NSMP en MMRd groep. De p53abn groep kent een slechtere overleving. In de Europese richtlijn wordt geadviseerd de moleculaire classificatie te verrichten voor alle patiënten met endometriumcarcinoom en deze mee te wegen in het beleid. Er zijn echter nog enkele onbeantwoorde vraagstukken waardoor het voor directe implementatie bij alle patiënten, zonder verdere evaluatie, te vroeg is.

- Het uitvoeren van de moleculaire classificatie is kostbaar. Mogelijk is het nut van het bepalen hiervan niet bij alle patiënten even groot. Er zijn aanwijzingen dat de prognose bij patiënten met graad 1&2 endometriumcarcinoom zo goed is dat aanvullende moleculaire classificatie niet zinvol is. Dit moet verder worden onderzocht om de zorg kosteneffectief te houden.
- De relatie tussen de moleculaire subgroepen en het risico op uitzaaiingen en de locatie van uitzaaiingen is op het moment dat de ziekte wordt vastgesteld nog niet bekend. Het is dan ook onduidelijk welke operatieve behandeling in elke subgroep moet worden geadviseerd.
- Er wordt op dit moment veel onderzoek gedaan naar welke adjuvante behandeling het meest effectief is in welke moleculaire risicoklasse. Zo blijkt de prognose in de *POLE*mut groep zo goed dat adjuvante behandeling niet geïndiceerd is, is immunotherapie het meest effectief in de MMRd groep, en is chemotherapie voornamelijk effectief in de p53abn groepen. Deze resultaten moeten worden bevestigd. Ook moet worden uitgezocht of er met het ziektestadium rekening moet worden gehouden bij het bepalen van de adjuvante behandeling

Tot deze vraagstukken zijn beantwoord kiezen we er voor om beide methoden van risicoclassificatie te gebruiken, namelijk die met en zonder moleculaire classificatie. Dit is terug te vinden in de aanbevelingen voor diagnostiek en behandeling.

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. Onderstaande tabel 1 toont een overzicht van de kansen per genmutatie. Deze cijfers zijn gebaseerd op historische, retrospectieve cohorten [richtlijndatabase] en de eerste publicatie van het prospectieve Nederlandse cohort [Dominguez-Valentin et al., 2020]. In deze studies speelt mogelijk selectie bias en publicatie bias een rol. Men moet bij interpretatie van deze cijfers dus rekening houden met een mogelijke overschatting van het cumulatief risico en het restrisico per leeftijdsgroep (in acht nemende dat deze populatie mogelijk wel vergelijkbaar is met de populatie die ons spreekuur bezoekt).

Tabel 1: Overzicht van de cumulatieve kans op maligniteit van het endometrium (EC) en ovarium (OC) onderverdeeld naar genmutatie (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2).

	Leeftijd (jr)	MLH1		MSH2		MSH6		PMS2	
		Retrospectief	Prospectief	Retrospectief	Prospectief	Retrospectief	Prospectief	Retrospectief	Prospectief
EC	30		0 [0-3]		0 [0-3]		0 [0-23]		0 [0-41]
	40	0.3	1.9 [1-5]	0.5	2.3 [1-6]	1	2.3 [0-25]		0 [0-41]
	50		14.7 [11-20]		17.5 [13-24]		12.6 [6-33]		0 [0-41]
	60		27.3 [22-34]		38.0 [31-46]		28.3 [18-47]		9.3 [3-47]
	70	19.5 [13-54]	35.2 [29-43]	27 [21-49]	46.5 [38-56]	40.7 [16-65]	41.1 [29-58]	13 [7-24]	12.8 [5-50]
	75		37.0 [30-47]		48.9 [40-61]		41.1 [29-62]		12.8 [5-50]
OC	30		0 [0-3]		0 [0-3]		0 [0-23]		0 [0-41]
	40	1	2.0 [1-5]	0.4	2.2 [1-6]	0	2.3 [0-25]		0 [0-41]
	50		6.1 [4-10]		10.5 [7-16]		2.3 [0-25]		0 [0-41]
	60		10.1 [7-15]		12.6 [9-18]		2.3 [0-25]		3.0 [1-43]
	70	11.5 [6-20]	11.0 [7-17]	9.6 [8-24]	17.4 [12-27]	1 [0-3]	10.8 [4-33]	0	3.0 [1-43]
	75		11.0 [7-20]		17.4 [12-31]		10.8 [4-39]		3.0 [1-43]

Jr: jaar, EC: endometriumcarcinoom, OC: ovariumcarcinoom

Noch voor de populatie als geheel noch voor vrouwen met een verhoogd risico, zoals vrouwen met het Lynch syndroom is screening op 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 endometrioïd type endometriumcarcinoom en laten een gunstige prognose zien, maar er zijn wel non- endometrioïde tumoren beschreven.

Het alternatief voor jaarlijkse screening is een profylactische minimaal invasieve 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 gunstige histologische endometrioïd 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 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 1 is in roze aangegeven welke genmutaties gepaard gaan met een >10% cumulatief risico op een endometrium- of ovariumcarcinoom. In de landelijke richtlijn wordt vanwege bovenstaande overwegingen nooit direct een hysterectomie geadviseerd, onafhankelijk van het risico op ontwikkelen van een maligniteit. Binnen het ROGOA is ervoor gekozen om deze Lynch patiënten in ieder geval na afronding van de kinderwens laagdrempeliger te counsellen voor een hysterectomie met tubectomie (MSH6, PMS2) of hysterectomie met salpingo-oöphorectomie (MLH1, MSH2). Gezien het restrisico moet er op oudere leeftijd juist terughoudend gecounsellend worden. Gezamenlijke besluitvorming staat centraal. Gezien de leeftijd waarop het cumulatief risico stijgt en de grote nadelen van vervroegde, iatrogene menopauze dient het de voorkeur dergelijke operatie altijd pas na de menopauze uit te voeren. **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 oncoline (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/erfelijke_darmkanker/lynch_syndroom.html). Een voorbeeld voor counseling (informatie) is hier te vinden:

https://erasmusmc.4cloud.nl/folderportal/pims_ordermod_data/erasmusmc_ziekenhuis/folders?action=downloadpdf&folderid=FLDR-OYQT1586254803DLWT

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 van dit risico 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 geïnfiltriseerd - Meer of tot en met de helft van het myometrium geïnfiltriseerd	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 of peritoneum bekken 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 T1-3N1-2 - T1-3N1 - T1-3N2
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. LET OP: de aanwezigheid van ITC's (lymkliermetastasen <0.2mm) worden niet meegenomen in upstaging naar FIGO IIIC.

NB: aanwezigheid van positief buikspoelvocht (indien afgenomen, aangezien het niet bij de standaard stadiering procedure behoort) dient apart vermeld te worden en wordt niet meegenomen in het stadium

Er is in 6-2023 een nieuwe FIGO stadiumindeling gepubliceerd [Berek et al., 2023]. Er worden verschillende prognostische zaken in deze indeling gecombineerd waardoor deze indeling klinisch moeilijk bruikbaar lijkt. We hebben er daarom toe besloten deze nieuwe indeling (nog) niet over te nemen, maar de TNM o.b.v. de FIGO 2009 te gebruiken, de rest van de gegevens voor de FIGO 2023 worden in PALGA vastgelegd.

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
- Leefstijl: 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- performance status)
- T: gynaecologisch onderzoek inclusief gynaecologische echo, rectaal toucher, afnemen cervixcytologie en endometriumsampling (Pipelle/VABRA/curettagage/hysteroscopie (niet de eerste keuze))
- N: palpatie lymfklieren inguinaal/supraclaviculair
- M: onderzoek abdomen, onderzoek longen op indicatie

Hoofdstuk 4.3 Laboratoriumdiagnostiek

Routinematig wordt preoperatief bloedonderzoek verricht (incl. Hb, trombo's, leuco's, lever- en nierfunctie, bloedgroep, antistoffen). Ca125 is 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 tumormerkstof [Antonsen et al., 2013].

Het bepalen van het Ca125 wordt binnen het ROGOA wel geadviseerd omdat het een weinig invasieve test is die helpt patiënten te identificeren met een verhoogd risico op metastasen.

Hoofdstuk 4.4 Preoperatieve histologie

Histologische types

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

- Endometrioïd adenocarcinoom
- Non- endometrioïd adenocarcinoom: sereus adenocarcinoom 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.

Carcinosarcoom ontstaan uit transdifferentiatie van carcinomen en rubriceren we dus ook onder de epitheliale tumoren van het corpus uteri.

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). Slaagt dit niet dan dient een hysteroscopisch biopt te worden afgenomen of een endometriumcurettage te worden verricht. Een biopt middels een endometrium samplingsysteem heeft de voorkeur boven een hysteroscopie vanwege de mogelijkheid op 'spill' naar het abdomen (waarvan de consequenties onduidelijk zijn, maar minimaal lijken).

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.

Vereisten pathologieverslag

ELK pathologieverslag van het endometriumbiopt of het curettage materiaal dient minimaal het volgende weer te geven:

- Tumortype
 - o Atypische hyperplasie (AH) ofwel endometrioïd intra epitheliale neoplasie (EIN)
 - o Endometrioïd adenocarcinoom
 - o Sereus adenocarcinoom
 - o Clear cell adenocarcinoom
 - o Carcinosarcoom
 - o Ongedifferentieerd/gedifferentieerd carcinoom
- Gradering
- Aanwezigheid van substantiële 'lymfovasculair space invasion (LVSI)' (gedefinieerd als invasie in ≥ 4 vaten in 1 H&E slide) [Peters et al. 2021] kan vaak niet betrouwbaar worden vastgesteld op het endometriumweefsel dat voor de hysterectomie wordt afgenomen. Indien er wel duidelijk LVSI aanwezig is, dient dit gerapporteerd te worden
- P53 status
- MMR status
- ER/ PR expressie (uitgedrukt in percentage) (gezien dit de prognose deels bepaald en om de reactie op hormoontherapie te kunnen voorspellen)

OPTIONEEL zijn:

- *POLE* mutatie analyse (indicatie: alle patiënten die naar het centrum ziekenhuis zijn verwezen, patiënten met een endometrioïd endometriumcarcinoom waarbij een P53 mutatie wordt vastgesteld om zo te differentiëren tussen een prognostisch gunstig en ongunstig carcinoom en daarmee de aard en locatie van de ingreep te bepalen)

- Afhankelijk van de differentiaal diagnose van de patholoog en de overwegingen):
 - o Bij twijfel over EIN versus benigne histologie: PTEN, PAX-2 (MLH1, ARID1a)
 - o Bij verdenking endocervicale tumor: ER, vimentine, CEA, p16 (HR-HPV)
 - o Bij verdenking sereus (bepaling origine): WT-1, p16

NB: De term sereuze intra-epitheliale neoplasie (SEIC) is verlaten. Het was de term die werd gebruikt voor een precursor laesie die zich in werkelijkheid gedraagt als een sereus endometriumcarcinoom door het "afschilferen van tumorcellen". De afwijkingen die eerder SEIC werden genoemd worden in de huidige nomenclatuur sereus endometriumcarcinoom genoemd.

Histologische graad

Bij het endometrioïd type endometriumcarcinoom wordt een onderverdeling gemaakt in graad 1, 2 of 3. De histologische graad wordt bepaald door het percentage solide groei:

- Graad 1: 1 - \leq 5% solide groei
- Graad 2: \geq 5 - \leq 50% solide groei
- Graad 3: $>$ 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 2 tumor in de uterus en een veel grotere massa graad 1 tumor (95%) in het curettage materiaal blijft een graad 1 tumor.

Het sereus adenocarcinoom, het clear cell adenocarcinoom en het ongedifferentieerd/gedifferentieerd carcinoom zijn per definitie graad 3 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) gaf als criterium voor een gemengd type adenocarcinoom dat er van het totale tumorvolume naast de endometrioïde carcinoom component (inclusief de verschillende varianten en mucineus adenocarcinoom) ten minste 5% non-endometrioïde carcinoom component (sereus of clear cell) aanwezig zou moeten zijn om het te noemen naar en behandelen als non-endometrioïd carcinoom. Deze grens van 5% is in de laatste WHO verlaten. Indien er duidelijk het beeld wordt gezien van een non-endometrioïde endometriumcarcinoom, wordt het als dusdanig benoemd en behandeld, onafhankelijk van het percentage.

Hoofdstuk 4.5 Beeldvormende diagnostiek

Standaard:

- Transvaginale echografie

- Bij patiënten met onverklaarde dyspnoe of verminderde inspanningstolerantie moet worden gedacht aan beeldvorming van de thorax middels X-thorax of CT thorax (keuze o.b.v. de ernst van de klachten en de differentiaal diagnose).
- Een X-thorax wordt NIET standaard verricht

Aanvullend:

- MRI-abdomen + X-thorax:
 - o Cervix ingroei bij lichamelijk onderzoek of o.b.v. een echo (ook cervicaal biopt ter bevestiging)
 - o Graad 3 (ter differentiatie IA/IB)
- CT thorax/abdomen:
 - o Bij hoog-intermediair of hoger risicoprofiel die niet aan de voorwaarden van een MRI voldoen
 - o Non-endometrioid adenocarcinoom
 - o P53abn
 - o Bij verhoogd Ca125
- PET:
 - o Bij (locoregionaal of uniloculair) recidief als curatieve behandeling wordt overwogen
- Cystoscopie/recto/sigmoïdoscopie: bij specifieke mictie- of defecatieklachten

Hoofdstuk 5 Organisatie van zorg

Patiënten met een endometriumcarcinoom worden over de gehele breedte van het ROGOA behandeld. Volgens de SONCOS normen dient een zorginstelling waar de behandeling van het endometriumcarcinoom wordt verricht te beschikken over/voldoen aan enkele voorwaarden. Zie daarvoor <https://www.soncos.org/kwaliteit/normeringsrapport/>. Om de kwaliteit van zorg te waarborgen, houden behandelaars binnen het ROGOA elkaar schriftelijk op de hoogte. In ieder geval dienen ze elkaar te verwittigen bij een recidief of overlijden.

Het risicoprofiel uit de ESGO guideline wordt als handleiding gebruikt (zie onderstaande tabel) [Concin et al., 2021; Colombo et al., 2016, Bendifallah et al., 2015]. Het risicoprofiel bepaalt de locatie van diagnostiek en behandeling.

Risicoclassificatie:

Risicoprofiel	Traditionele classificatie	Moleculaire classificatie
Laag	FIGO IA, endometrioïd adenocarcinoom graad 1 of 2, LVSI negatief	- FIGO I of II, <i>POLE</i> mut, zonder ziekte residu* - FIGO IA MMRd/NSMP, endometrioïd adenocarcinoom graad 1 of 2, LVSI negatief
Intermediair	- FIGO IB, endometrioïd adenocarcinoom graad 1 of 2, LVSI negatief - FIGO IA, endometrioïd adenocarcinoom graad 3, LVSI negatief - FIGO IA, non-endometrioïd adenocarcinoom, zonder myometrium invasie	- FIGO IB, MMRd/NSMP, endometrioïd adenocarcinoom graad 1 of 2, LVSI negatief - FIGO IA, MMRd/NSMP, endometrioïd adenocarcinoom graad 3, LVSI negatief - FIGO IA p53abn &/ non- endometrioïd adenocarcinoom, zonder myometrium invasie
Hoog-intermediair	- FIGO IA of IB, endometrioïd adenocarcinoom graad 1-3, LVSI positief - FIGO IB, endometrioïd adenocarcinoom graad 3, LVSI negatief - FIGO II	- FIGO I, MMRd/NSMP, endometrioïd adenocarcinoom, LVSI positief - FIGO IB, MMRd/NSMP, endometrioïd adenocarcinoom, graad 3 - FIGO II, MMRd/NSMP, endometrioïd adenocarcinoom
Hoog	- FIGO III-IVA endometrioïd adenocarcinoom, zonder ziekte residu - Non-endometrioïd adenocarcinoom met myometrium invasie	- FIGO III-IVA, MMRd/NSMP endometrioïd adenocarcinoom zonder ziekte residu - FIGO I-IVA, p53abn, endometrioïd adenocarcinoom, met myometrium invasie, zonder ziekte residu - FIGO I-IVA MMRd/NSMP non- endometrioïd adenocarcinoom, met myometrium invasive, zonder ziekte residu*
Gevorderd gemetastaseerd	- FIGO III-IVA, alle histologische typen, met ziekte residu - FIGO IVB	- FIGO III-IVA, alle moleculaire groepen, met ziekte residu - FIGO IVB, alle moleculaire groepen
* Voor <i>POLE</i> mut FIGO III-IVA en FIGO I-IVA MMRd/NSMP clear cell carcinoom met myometrium invasie zijn er onvoldoende data om deze patiënten te classificeren. LET OP: zie tekst hoofdstuk 1.5 t.a.v. 'double classifiers'		

Non-endometrioïd adenocarcinoom: sereus adenocarcinoom, clear cell carcinoom, carcinosarcoom, ongedifferentieerd carcinoom, mixed

LVSI kan in een Pipelle of curettage materiaal over het algemeen niet betrouwbaar worden vastgesteld. LVSI kan dus vaak pas postoperatief worden meegenomen in de risicoclassificatie. LVSI negatief betekent afwezig of focaal. LVSI positief is gedefinieerd als invasie in ≥ 4 vaten in 1 H&E slide.

Bij **patiënten met een laag of intermediair risicoprofiel endometrioid adenocarcinoom** (excl. FIGO IA non-endometrioid endometriumcarcinoom patiënten) vindt diagnostiek én primaire behandeling plaats in het regioziekenhuis. Indien er na de primaire chirurgische behandeling, n.a.v. de definitieve pathologie uitslag van het uterus resectiepreparaat, blijkt dat patiënte in de 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-intermediair en hoog risicoprofiel endometrioid adenocarcinoom en alle patiënten met een non- endometrioid adenocarcinoom** vindt diagnostiek plaats in het regioziekenhuis en wordt voor de primaire behandeling verwezen naar het CGOA.

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 adjuvante behandeling wordt een onderscheid gemaakt in histologisch type, stadium en het [risicoprofiel](#).

De operatieve behandeling bestaat uit een hysterectomie (+/- adnexa) al dan niet gecombineerd met een stadiering. Hierbij zijn te onderscheiden een schildwachtklier procedure, een mini-stadiering, een pelviene stadiering en een complete stadiering.

Hysterectomie +/- adnexextirpatie

Een minimaal invasieve benadering heeft de voorkeur [Mourits et al., 2010; Galaal et al., 2012; Janda et al., 2017; Bishop et al., 2018; Jørgensen et al., 2019]. Er is geen prospectief, gerandomiseerd onderzoek gedaan naar het risico van een intra-uteriene uterusmanipulator. Uit individuele retrospectieve studies lijkt er over het algemeen geen negatief effect van gebruik van den IU manipulator op overleving [Uccella et al., 2017; Padilla-Insarte et al., 2020]. Ook een Nederlandse review die binnenkort gepubliceerd zal worden vindt geen verschil in overleving (dr Janse, LUMC). Mogelijk wordt het risico meer bepaald door een eventueel optredende uterus perforatie (iets dat zelden voorkomt en daardoor hard bewijs moeilijk maakt). Er loopt een prospectieve studie, de ROHMANY trial [Gueli Alletti et al., 2021]. In afwachting van de publicatie is het advies binnen het ROGOA bij voorkeur geen intra-uterine manipulator te gebruiken, maar bv een McCartney of MyTube.

Schildwachtklier procedure

Om de morbiditeit van de oncologische behandeling te reduceren en toch het tumorstadium betrouwbaar vast te stellen is de schildwachtklier (SLN) procedure voor het endometriumcarcinoom ontwikkeld. De SLN-procedure met ICG (indocyanine groen) heeft een sensitiviteit van 97,2% (95%CI 85-100) 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 SLN niet gevonden wordt. Er lijkt in de beperkt beschikbare literatuur geen effect te zijn op de prognose van het uitvoeren van een SLN 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 SLN betrouwbaarder zou kunnen zijn dan de lymfeklierdissectie in het bepalen van het FIGO stadium. De SLN is soms gelokaliseerd buiten de standaard lymfeklierdissectie regio's en er wordt 'ultrastaging' verricht van de SLN waardoor kleinere metastasen kunnen worden gedetecteerd. Ervaring met het uitvoeren van een SLN-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.

Mini-stadiering

Een mini-stadiering wordt gedefinieerd als het verwijderen van de uterus, adnexa, SLN, omentumbiopt en ten minste 7 peritoneum biopten (waarbij in ieder geval eventueel afwijkend peritoneum wordt gebiopteerd). Een mini-stadiering is in het leven geroepen als tijdelijke

tussenoplossing voor de patiënten waarbij een moleculaire classificering is gedaan. We kennen namelijk de prognose van deze patiënten, maar niet het patroon van metastaseren noch het belang het detecteren ervan. Het uiteindelijke nut ervan zal binnen de EUGENIE worden uitgezocht.

Pelviene stadiëring

Een pelviene stadiëring wordt gedefinieerd als het verwijderen van de uterus, adnexa en een pelviene lymfeklierdissectie. 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 Cragun et al. wordt er gestreefd naar het totaal verwijderen van tenminste 12 klieren, zes lymfeklieren per zijde [Cragun et al., 2005]. Men dient zich te realiseren dat er een kans is op 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 endometrioid adenocarcinoom van het endometrium varieert van 1-16% [Abu-Rustum et al., 2009; Mariani et al., 2008].

Het heeft de voorkeur i.p.v. een pelviene stadiëring een SLN te verrichten, mits er voldoende ervaring is bij de operateur. Indien de SLN niet kan worden gedetecteerd dient aan die zijde alsnog een volledige pelviene klierdissectie te worden verricht.

Complete stadiëring

Een complete stadiëring wordt gedefinieerd als het verwijderen van de uterus, adnexa, pelviene lymfeklieren (beiderzijds minimaal 6 (dus totaal 12)) en para aortale lymfklieren tot aan de niervene, omentectomie en ten minste 7 peritoneum bipten (waarbij in ieder geval eventueel afwijkend peritoneum wordt gebiopteerd).

Het heeft ook de voorkeur i.p.v. een pelviene en para-aortale lymfadenectomie een SLN te verrichten, mits er voldoende ervaring is bij de operateur. Indien de SLN niet kan worden gedetecteerd dient alsnog een volledige pelviene en para-aortale klierdissectie te worden verricht. De SLN is ook in de hoog risicogroep een betrouwbare procedure [How et al, 2018]. Op basis van de retrospectieve literatuur lijkt het uitvoeren van een SLN in vergelijking met een lymfeklierdissectie bij patiënten met een endometriumcarcinoom geen nadelige invloed heeft op de overleving [Garzon et al., 2021; Gu et al., 2021; Schiavone et al., 2017].

Hoofdstuk 6.2 Endometrioid type endometriumcarcinoom

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

Laag en intermediair risicoprofiel

Bij de patiënten >45jaar met een endometrioid type endometriumcarcinoom van het lage, en intermediaire risicoprofiel wordt standaard een uterusextirpatie met bilaterale salpingo-oöphorectomie uitgevoerd. Bij patiënten <45jaar binnen het FIGO IA laag risicoprofiel kan worden volstaan met een minimaal invasieve uterusextirpatie met tubectomie mits bij inspectie en op beeldvorming normale ovaria [Sun et al., 2013].

Bij operatief uitdagende patiënten moet er –ook bij laag of intermediair risicoprofiel- worden overwogen een SLN (en eventueel een omentum & peritoneum biopten) te verrichten naast de uterusextirpatie + BSO om zo een moeizame stadiering in 2^e instantie te voorkomen.

Aanvulling t.a.v. moleculaire profiel

Binnen de RAINBO trial zal er vaker een moleculaire classificatie worden gedaan. Zeer waarschijnlijk volgen er ook andere studies waardoor de moleculaire classificatie van een tumor bekend is. Het p53abn endometriumcarcinoom heeft een slechtere prognose en is geassocieerd met metastasen. Het MMRd en NSMP endometriumcarcinoom heeft een intermediaire prognose. Hoe vaak en naar welke locatie deze tumoren uitzaaien is nog onbekend. Om die reden zouden we binnen het ROGOA bij deze patiënten een mini-stadiering willen verrichten, om te zien of het van waarde is in het voorspellen van de prognose en daarmee bepaling van de adjuvante behandeling.

Er zijn aanwijzingen dat de prognose bij patiënten met graad 1 endometriumcarcinoom zo goed is dat aanvullende moleculaire classificatie niet zinvol is. Dit moet verder worden onderzocht om de zorg kosteneffectief te houden. Er hoeft dus geen moleculaire subgroep te worden bepaald bij deze groep endometriumcarcinomen indien het niet in eerste instantie is geanalyseerd.

Hoog-intermediair risicoprofiel

Indien preoperatief sprake is van een hoog-intermediair risico endometrioïd type adenocarcinoom (FIGO IB, graad 3 en/of FIGO I met substantiële LVSI en/of FIGO stadium II) wordt er naast een uterusextirpatie bilaterale salpingo-öophorectomie een pelviene stadiëring verricht. 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.

Voor een stadium II is niet standaard een radicale uterusextirpatie nodig [Takano et al., 2013; Fu et al, 2018]. Wel moet er gestreefd worden naar tumorvrije resectiemarges. Op basis van beperkte literatuur lijkt de kans op lymfklier metastasen bij patiënten met een FIGO II endometrioïd type adenocarcinoom en <50% myometrium invasie, zonder LVSI minimaal [Harkenrider et al., 2018, Nwachukwu et al., 2018, Ortoft et al., 2020]. Bij deze patiënten zou je van aanvullende pelviene stadiering en/of EBRT af kunnen zien.

Hoog risicoprofiel FIGO stadium IIIA

Indien er preoperatief of peroperatief sprake lijkt van een FIGO IIIA endometrioïd adenocarcinoom o.b.v. een adnexafwijking dient een complete stadiëring te worden uitgevoerd 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. Dit geldt niet voor graad 1 endometrioïde tumoren, met <50% myometrium invasie zonder LVSI of p53mut aangezien dit bijna altijd een trans tubaire migratie betreft en gepaard gaat met een gunstigere prognose. Er is weinig literatuur om de chirurgische en adjuvante behandeling bij deze weinig frequente cases op te baseren. Eventueel individualiseren o.b.v. deze kenmerken i.c.m. de moleculaire classificaties en bij twijfel terugvallen op de standaard behandeling.

Gezien er bij een FIGO stadium IIIA endometrioïd adenocarcinoom o.b.v. doorgroei door de serosa van de uterus kan worden afgezien van uitwendige bestraling indien de lymfeklieren negatief zijn wordt er

ook bij deze patiënten een complete stadiering geadviseerd.

Indien er sprake is van een FIGO stadium IIIA o.b.v. peritoneale metastasering naar het bekken is het advies om adjuvant te behandelen met chemotherapie (zonder radiotherapie).

Hoog risicoprofiel FIGO stadium IIIB & IIIC

Indien preoperatief reeds verdenking is op uitbreiding van ziekte buiten de uterus en adnexa (FIGO stadium IIIB of IIIC endometrioid adenocarcinoom) 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 lymfeklieren is debulking voldoende (naast het verwijderen van de overige voor metastase verdachte deposities)). Bij aanwezigheid van peritoneale laesies (FIGO IIIA obv peritoneale metastasering in het bekken of FIGO IVB) is het verrichten van een lymfeklierdissectie dus ook niet geïndiceerd en is het verwijderen van alle zichtbare en palpabele afwijkingen voldoende.

Hoog risicoprofiel FIGO IVA

Zie opmerkingen t.a.v. FIGO stadium IV hieronder.

Gevorderd gemetastaseerd risicoprofiel

Onder het gevorderd gemetastaseerd risicoprofiel behoren FIGO stadium III met residu ziekte of FIGO stadium IV. 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 [Eto et al., 2012].

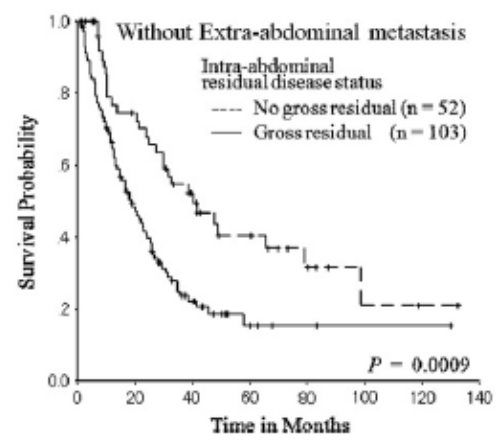
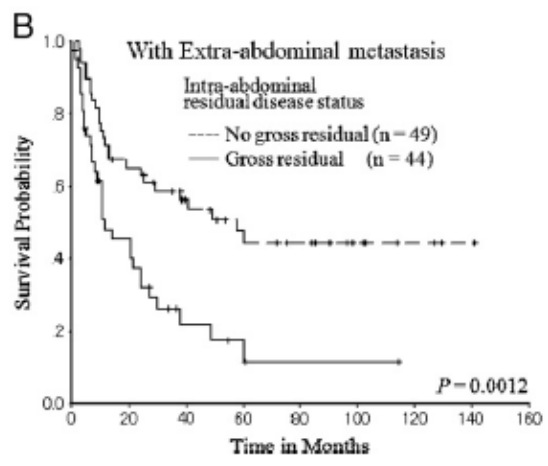
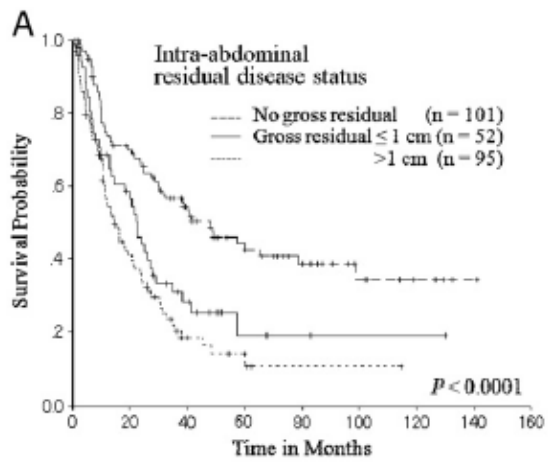
Hoog en gevorderd gemetastaseerd risicoprofiel FIGO stadium IV

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]. **Uit de eerste analyse van samengevoegde retrospectieve CGOA, LUMC en UMCU data lijkt er slechts een overlevingsvoordeel van een complete debulking (34 maanden) t.o.v. een optimale debulking (15 maanden) of incomplete debulking (12 maanden) [Nooij et al., 2021].**

Risico “profiel” niet geheel duidelijk

Soms is op basis van de beschikbare literatuur en/of de zeldzame combinatie van tumor of patiënt karakteristieken moeilijk een inschatting te maken hoe hoog de kans op (lymfeklier) metastasen is. In deze individuele gevallen kan de (voorloper van de) ENDORISK worden gebruikt: [RUBIN \(akleinau.github.io\)](https://akleinau.github.io). De ENDORISK is een model dat -gevalideerd in retrospectieve cohorten- een goede inschatting maakt van het aanwezig zijn van lymfeklier metastasen. De ENDORISK zelf wordt momenteel prospectief gevalideerd en is daarom nog niet voor iedereen toegankelijk.

Met name wanneer na een eerdere hysterectomie op basis van post operatieve PA een aanleiding is om nader te stageren kan op basis van het ENDORISK model worden gekozen om wel of niet secundair te stageren.

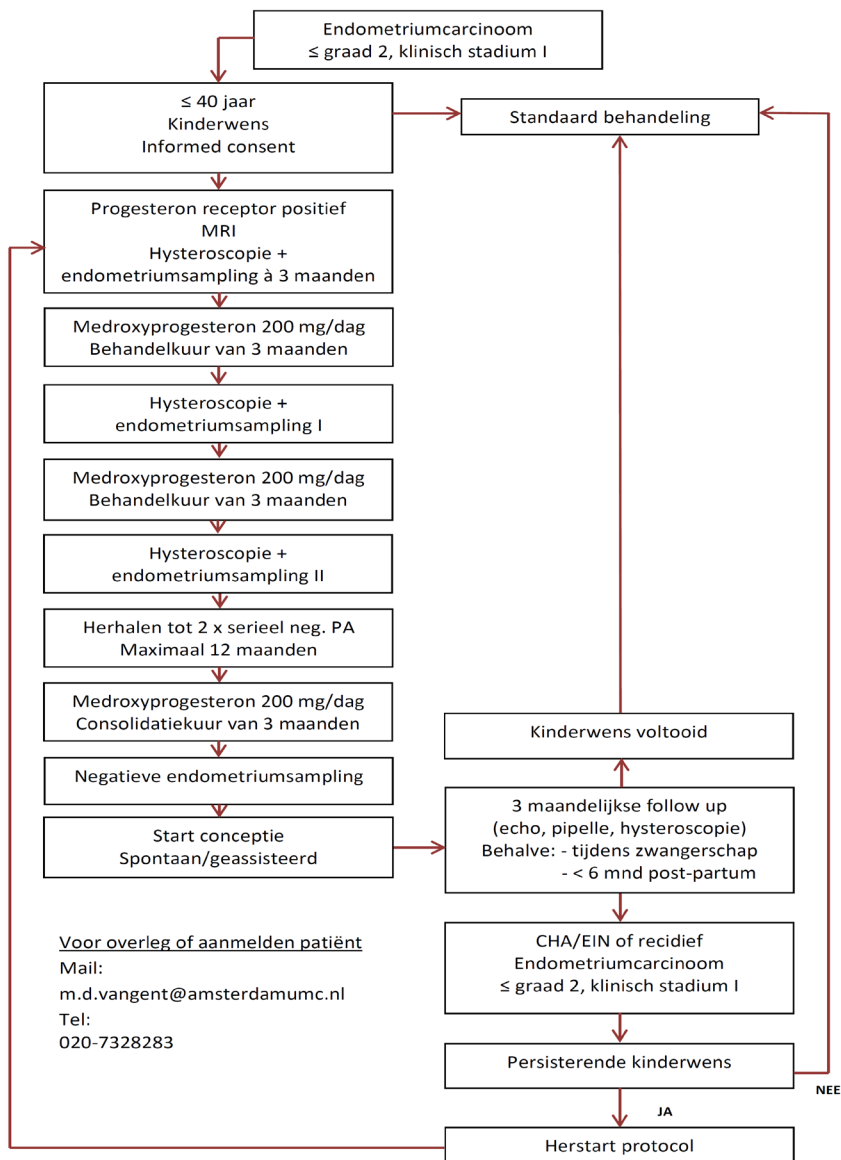


Tabel uit het artikel door Eto et al., 2012 die het verschil in overleving aantooit tussen patiënten met FIGO IVB endometriumcarcinoom die een complete, optimale of incomplete intra-abdominale debulking ondergaan

Hoofdstuk 6.2.1 Andere therapie opties endometrioid type endometriumcarcinoom

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

Schema bij kinderwens:



Schema bij co-morbiditeit:

I.o.m. patiënte een reëel follow-up schema opstellen. Voorbeeld schema:

- 1) Start orale therapie (medroxyprogesteron 200 mg/dag)
- 2) Elke 3 maanden een hysteroscopie met endometriumsampling
- 3) Indien na 3x goede histologie: switch naar Mirena
- 4) Na Mirena plaatsing nog 2x (na 3 en na 6 maanden) hysteroscopie ter check aanhoudende respons
- 5) Bij aanhoudende respons staken hysteroscopie en met pipelle sampling van het endometrium á 6-12 maanden

Alternatieve therapie - hormoontherapie

Jonge patiënten met een laagrisico endometrioïd adenocarcinoom van het endometrium kunnen worden behandeld met hormoontherapie volgens het bovenstaande behandelingschema (behandelingschema kinderwens). 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 (bovenstaande behandelingschema co-morbiditeit). Ter behandeling hebben medroxyprogesteron (Provera) 200mg 1dd1 of Megestrol (Megace) 160mg 1dd1 de voorkeur. Bij een positieve oestrogeen receptor heeft Tamoxifen de voorkeur boven een aromataseremmer [van Weelden et al., 2019]. 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 het Amsterdam UMC 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 adjuvante behandeladviezen in het geval van een endometrioïd adenocarcinoom van het endometrium is te vinden in het [behandelingschema \(Appendix 3\)](#).

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 uteruspreparaat, 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 (laparoscopische) stadiëring te verrichten met als doel de adjuvante therapie te beperken.

Micrometastasen, ITC's en FIGO stadium

Indien er een SLN-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

SLN-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 SLN's een micrometastase of ITC betreft. Een positieve SLN 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-SLN pelviene lymfekliermetastasen en aanwezigheid van para-aortale metastasen [Kennard et al., 2019]. Aanvullende behandeling van patiënten met een laag-risico endometriumcarcinoom en ITC's lijkt geen effect te hebben op de overleving [Backes et al., 2021].

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 tumor ingroei in de cervix. EBRT zal zijn gericht op locoregionale controle: het operatiegebied, de parametria, vaginatop regio en de lymfedrainage stations in het kleine bekken. Uit meerdere studies blijkt dat radiotherapie de ziektevrije overleving verbeterd, doch geen effect heeft op de overall survival [o.a. Matei et al., 2019]. Houdt daar rekening mee indien er discussie is over de aanvullende behandeling. Denkt men dat een patiënte vanwege de belasting slechts één type aanvullende therapie aankan, kies dan laagdrempelig voor adjuvante chemotherapie.

Chemotherapie

Uit een Cochrane meta-analyse 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 één individuele studie een significant verbeterde overleving werd gevonden (bij de subgroep van patiënten met een FIGO stadium III en IV endometriumcarcinoom). De PORTEC3 toonde aan dat het toevoegen van adjuvante chemotherapie naast radiotherapie de overleving bij patiënten met een hoog risico endometriumcarcinoom over het algemeen niet significant verbeterde [Boer et al., 2018]. Uit een post-hoc analyse bleek het bij het non-endometrioid adenocarcinoom van het endometrium, of bij patiënten met een FIGO III endometriumcarcinoom wel invloed te hebben op de overleving. Op grond van de aanwijzingen dat chemotherapie zeer

waarschijnlijk in een specifieke patiëntgroep van aanvullende waarde is, wordt binnen het ROGOA 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 zonder chemotherapie
- Bij patiënten met FIGO stadium III en IV is het advies adjuvante chemotherapie naast de radiotherapie
- Bij ongestadieerde patiënten heeft het de voorkeur alsnog een stadiering uit te voeren. Vanwege een hoge kans op (lymfeklier)metastasen in deze groep zou je standaard met adjuvante radiotherapie en chemotherapie (PORTEC3) de kans op recidief willen verlagen. De ENDORISK kan helpen om de kans op lymfekliermetastasen in te schatten. Vaak heeft het niet uitvoeren van een stadiering te maken met de matige conditie van een patiënt. De vraag is daarmee direct of dergelijke patiënt de toxiciteit van deze zware adjuvante behandeling aan kan. Neem dit mee in de besluitvorming en individualiseer.
- NB: chemo in de adjuvante setting bij patiënten met een MMRd tumor lijkt minder effectief. Momenteel is er onvoldoende data om er weloverwogen van af te zien (natuurlijk kan dat na goede counseling van een individuele patiënt wel)
- NB: POLEmut patiënten lijken een erg goede prognose te hebben, ook zonder adjuvante behandeling. Gezien het relatief zeldzaam is, is er nu nog weinig literatuur die dit onderbouwd. Bij pte in matige conditie kan de POLE status wel worden meegenomen om weloverwogen van adjuvante behandeling af te zien.

Indien er zowel chemotherapie als radiotherapie is geïndiceerd is er besloten het PORTEC3 schema aan te houden die bestaat uit gelijktijdige bestraling en chemotherapie (2 kuren cisplatin 50 mg/m² in week 1 en 4 van de EBRT en aansluitend 4 kuren carboplatin AUC5 en paclitaxel 175 mg/m²). Deze behandelcombinatie is door de meeste patiënten redelijk goed te tolereren en de totale adjuvante behandeling neemt daardoor minder tijd in beslag t.o.v. EBRT en 6 kuren Carbo/Taxol.

Hormoontherapie

Hormonale therapie is bij stadium I-III endometriumcarcinoom (met complete tumorverwijdering na chirurgie) niet geïndiceerd als adjuvante behandeling. Of patiënten met een NSMP endometrium carcinoom baadt hebben bij adjuvante hormoontherapie wordt momenteel onderzocht.

Hoofdstuk 6.3 Non-endometrioïde type endometriumcarcinoom

Het behandelingschema met de primaire en aanvullende behandeladviezen in het geval van een sereus adenocarcinoom, clear cell carcinoom, carcinosarcoom of het ongedifferentieerd carcinoom van het endometrium is te vinden in [appendix 3](#).

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 non-endometrioïde type endometriumcarcinoom, naast de uterusextirpatie ook een complete stadiëring uit te voeren. Dit op basis van het feit deze typen endometriumcarcinomen een hoge kans hebben op ziekte buiten de uterus en dan met name peritoneale metastasen.

Ook bij de non-endometrioïde type endometriumcarcinoom patiënten kan door een geoefende operateur worden overwogen om een SLN-procedure in plaats van een lymfeklierdissectie te verrichten. De SLN is ook in de hoog risico groep een betrouwbare procedure [How et al, 2018]. Er is slechts één artikel dat beschrijft dat het uitvoeren van een SLN 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 stadiëring te verrichten. Het heeft de voorkeur dit laparoscopisch te verrichten.

Afhankelijk van het chirurgisch stadium volgt eventueel een aanvullende behandeling.

Hoofdstuk 6.3.1 Adjuvante therapie non-endometrioïde 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 3](#).

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 het PORTEC3 schema. Daarbij dient gerealiseerd te worden dat chemo in de adjuvante setting bij patiënten met een MMRd tumor minder effectief lijkt. Ook lijkt de prognose van POLEmut patiënten dusdanig goed dat adjuvante behandeling misschien niet geïndiceerd is. Momenteel is er onvoldoende data om er weloverwogen van af te zien (natuurlijk kan dat na goede counseling van een individuele patiënt wel)

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)

- Overweeg in geval een in opzet curatieve behandeling niet mogelijk is, ook palliatieve radiotherapie bij symptomen van primaire tumor of metastasen

Hoofdstuk 7 Pathologie resectiepreparaat en verslag

De items in het pathologieverslag van het resectiepreparaat zijn hieronder beschreven. Verslaglegging dient volgens het format van de 'synoptic reporting' module van PALGA te worden gedaan.

VERPLICHT zijn:

T.a.v. de uterus en adnexa:

- Histologisch type volgens de WHO 2020 (ook percentage van individuele component aangeven indien van toepassing)
 - o Atypische hyperplasie (AH) ofwel endometrioid intra epitheliale neoplasie (EIN)
 - o Endometrioid 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 substantiële 'lymfovasculair space invasie (LVSI)' (gedefinieerd als invasie in ≥ 4 vaten in 1 H&E slide) (Peters et al. 2021)
- Status resectievlakken
- Status adnexa
- Gradering
- P53 status
- MMR status
- ER/ PR expressie (uitgedrukt in percentage) (gezien dit de prognose deels bepaald en om de reactie op hormoontherapie te kunnen voorspellen)

OPTIONEEL zijn:

- *POLE* mutatie analyse (indicatie: alle patiënten die naar het centrum ziekenhuis zijn verwezen, patiënten met een endometrioid endometriumcarcinoom waarbij een P53 mutatie wordt vastgesteld om zo te differentiëren tussen een prognostisch gunstig en ongunstig carcinoom en daarmee de aard van een aanvullende ingreep en/of de adjuvante behandeling te bepalen)
- Afhankelijk van de differentiaal diagnose van de patholoog en de overwegingen:
 - o Bij twijfel over EIN versus benigne histologie: PTEN, PAX-2 (MLH1, ARID1a)
 - o Bij verdenking endocervicale tumor: ER, vimentine, CEA, p16 (HR-HPV)
 - o Bij verdenking sereus (bepaling origine): WT-1, p16
-

Indien van toepassing t.a.v. stadiëring:

- Ultrastaging van de SLN (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). Indien de SLN voor vriescoupe is opgestuurd tijdens de operatie dient nadien alsnog het SLN protocol te worden uitgevoerd. Hiervoor dient aandacht te zijn bij de pathologie aanvraag.
- 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.

- 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 (over het algemeen voor de 1^e 2 jaar). In het geval van adjuvante brachytherapie vindt er één nacontrole bij de radiotherapeut plaats en verdere follow-up door de gynaecoloog.

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.

Er is geen wetenschappelijk bewijs dat follow-up leidt tot een betere overleving. Het behandelingschema zal dus ook worden bepaald door de behandelaar in overleg met de patiënt. De ENSURE trial heeft aangetoond dat voor laag-risico endometriumcarcinoom patiënten een minder frequente follow-up van drie jaar evenveel tevredenheid gaf bij de patiënt als het standaard follow-up schema van vijf jaar [van de Poll-Franse et al., 2022]. Het voorstel is om een standaard follow-up te doen van 3-jaar met controles 3, 12, 24 en 36 maanden na behandeling. Het advies is dit uit te breiden naar een (frequenter) follow-up van 5 jaar bij patiënten met een hoger risico endometriumcarcinoom, bijvoorbeeld elke 4 maanden de eerste 2 jaar en elke 6-12 maanden de daarop volgende 3 jaar.

Hoofdstuk 9 Recidieven

Hoofdstuk 9.1 Diagnostiek

Er moet onderscheid worden gemaakt tussen een lokaal recidief t.p.v. 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. Zo nodig dient dit onder narcose plaats te vinden ter bepaling van de grootte van het recidief en de uitbreiding naar lateraal
- N: palpatie lymfklieren inguinaal/supraclaviculair
- M: onderzoek abdomen, onderzoek longen op indicatie
- Algemeen bloedonderzoek (incl. Hb, trombo's, leuco's, 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](#)).

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 een PET is uitgesloten, bij voorkeur behandeld met lokale curatieve bestraling. Bij patiënten met een recidief endometrioïd adenocarcinoom is de kans op een complete remissie dan 75-80% [Creutzberg et al., 2003]. 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 een optie. Voorwaarde hiervoor is dat metastasen op afstand met de grootst mogelijke zekerheid (PET-CT) zijn uitgesloten, 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 endometrioïd type endometriumcarcinoom laag in de vagina zal bij voorkeur radiotherapeutisch worden behandeld. Wanneer dit door eerdere bestraling niet mogelijk is, biedt chirurgische behandeling 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 palliatieve systemische therapie aangewezen, met name als deze symptomatisch zijn of verwacht wordt dat deze op korte termijn symptomatisch zullen worden.

Chirurgie/radiotherapie

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

Hormoontherapie

Bij endometrioïd adenocarcinomen 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. 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%. De mate van ER en PR expressie helpt bij het voorspellen van de respons kans [van Weelden et al., 2021]. Daarnaast zijn er ook opties in studieverband (zie [hoofdstuk 11](#)).

Chemotherapie

Bij endometriumcarcinomen van het non-endometrioïde type heeft eerstelijns palliatieve

chemotherapie met Carboplatin AUC 5/Paclitaxel 175mg/m²; tot 6 kuren a 3 weken de voorkeur. Er is geen standaard tweede lijn chemotherapie.

Checkpoint remmers (ICI) en tageted therapy

De aanwezigheid van microsateliet instabiliteit (MSI) is sterk geassocieerd met de responskans op ICIs [Oaknin et al., 2020; O'Malley et al., 2022, Antill et al., 2021; Kostantinopoulos et al., 2019]. Tot 40% van de endometrioide endometriumcarcinomen is MSI (non-endometroid: ~5%) [Leon-Castillo et al., 2020].

- Patiënten met MSI of wel mismatch-repair-deficiënte (MMRd) tumoren kunnen in de eerste lijn op individuele basis op aanvraag van compassionate use behandeld worden met carboplatin en paclitaxel gecombineerd met dostarlimab (initieel 500mg a 3 weken, gevolgd door 1000mg a 6 weken bij respons) conform Mirza et al, 2023 (ENGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY trial) totdat vergoeding officieel goedgekeurd is en het middel uit de geneesmiddelenluis is.
- MSI of wel MMRd tumoren komen bij falen van of onmogelijkheid tot het geven van chemotherapie in aanmerking voor behandeling met immuun checkpoint remmers (ICI), te weten nivolumab 480mg a 4 weken
- Microsatelliet-stabiele (MSS) ofwel mismatchrepair proficiënte (MMRp) tumoren kunnen na falen van chemotherapie monotherapie, indien vergoed, worden behandeld met de combinatie lenvatinib-pembrolizumab conform Oaknin et al, 2021

De plaats van ICI in de palliatieve systemische behandeling van het endometriumcarcinoom wordt momenteel onderzocht. Relevante ontwikkelingen zijn de combinatie met chemotherapie in eerste lijn. De resultaten zijn zoals verwacht het sterkste voor de MSI groep maar er zijn ook hoopvolle resultaten bij MSS tumoren [Mirza et al., 2023; Eskander et al., 2023]. De toepassing in de eerste lijn van ICI monotherapie bij MSI tumoren als vervanging van chemotherapie is onderwerp van lopende trials (KEYNOTE-C93/ENGOT-en15, ENGOT-en13/DOMENICA).

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. Antill Y, Kok PS, Robledo K, Yip S, Cummins M, Smith D, Spurdle A, Barnes E, Lee YC, Friedlander M, Baron-Hay S, Shannon C, Coward J, Beale P, Goss G, Meniawy T, Lombard J, Andrews J, Stockler MR, Mileskin L; Australia New Zealand Gynaecological Oncology Group (ANZGOG). *Clinical activity of durvalumab for patients with advanced mismatch repair-deficient and repair-proficient endometrial cancer. A nonrandomized phase 2 clinical trial*. J Immunother Cancer. 2021 Jun;9(6):e002255. doi: 10.1136/jitc-2020-002255. PMID: 34103352; PMCID: PMC8190057.
4. 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
5. Backes FJ, Felix AS, Plante M, Grégoire J, Sullivan SA, Rossi EC, Tanner EJ 3rd, Stewart KI, Soliman PT, Holloway RW, Abu-Rustum NR, Leitao MM Jr. *Sentinel lymph node (SLN) isolated tumor cells (ITCs) in otherwise stage I/II endometrioid endometrial cancer: To treat or not to treat?* Gynecol Oncol. 2021 May;161(2):347-352. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.02.017. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33678480.
6. 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
7. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, Lindemann K, Mutch D, Concin N; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. *FIGO staging of endometrial cancer: 2023*. J Gynecol Oncol. 2023 Sep;34(5):e85. doi: 10.3802/jgo.2023.34.e85. Epub 2023 Aug 8. PMID: 37593813; PMCID: PMC10482588.
8. 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
9. Boer de SM, Powell ME, Mileskin 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

10. 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
11. 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
12. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van der Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M; PORTEC Study Group. *Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial*. *Gynecol Oncol*. 2003 May;89(2):201-9. doi: 10.1016/s0090-8258(03)00126-4. PMID: 12713981.
13. 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
14. Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann JA, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, González-Martín A, Lax SF, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell DE, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza AE, Taylor A, Westermann AM, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Matias-Guiu X. *ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma*. *Virchows Arch*. 2021 Feb;478(2):153-190. doi: 10.1007/s00428-020-03007-z. PMID: 33604759.
15. Dominguez-Valentin M. et al. *Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database*. *Genetics in Medicine* 2020;22:15–25
16. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Hope JM, Musa FB, Mannel R, Shahin MS, Cantuaria GH, Girda E, Mathews C, Kavecansky J, Leath CA 3rd, Gien LT, Hinchcliff EM, Lele SB, Landrum LM, Backes F, O'Cearbhaill RE, Al Baghdadi T, Hill EK, Thaker PH, John VS, Welch S, Fader AN, Powell MA, Aghajanian C. *Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer*. *N Engl J Med*. 2023 Jun 8;388(23):2159-2170. doi: 10.1056/NEJMoa2302312. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36972022; PMCID: PMC10351614.
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. Garzon S, Mariani A, Day CN, Habermann EB, Langstraat C, Glaser G, Kumar A, Casarin J, Uccella S, Ghezzi F, Larish A. *Overall survival after surgical staging by lymph node dissection*

- versus sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: a national cancer database study.* Int J Gynecol Cancer. 2022 Jan;32(1):28-40. doi: 10.1136/ijgc-2021-002927. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34750199.
22. Gill BS, Kim H, Houser C, Olsen A, Kelley J, Edwards RP, Comerchi 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
 23. Gu Y, Cheng H, Zong L, Kong Y, Xiang Y. *Operative and Oncological Outcomes Comparing Sentinel Node Mapping and Systematic Lymphadenectomy in Endometrial Cancer Staging: Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis.* Front Oncol. 2021 Jan 13;10:580128. doi: 10.3389/fonc.2020.580128. PMID: 33520696; PMCID: PMC7838488.
 24. Gueli Alletti S, Perrone E, Fedele C, Cianci S, Pasciuto T, Chiantera V, Uccella S, Ercoli A, Vizzielli G, Fagotti A, Gallotta V, Cosentino F, Costantini B, Restaino S, Monterossi G, Rosati A, Turco LC, Capozzi VA, Fanfani F, Scambia G. *A Multicentric Randomized Trial to Evaluate the Role of Uterine MANipulator on Laparoscopic/Robotic HYsterectomy for the Treatment of Early-Stage Endometrial Cancer: The ROMANHY Trial.* Front Oncol. 2021 Sep 10;11:720894. doi: 10.3389/fonc.2021.720894. PMID: 34568050; PMCID: PMC8461311.
 25. Harkenrider MM, Martin B, Nieto K, Small C, Aref I, Bergman D, Chundury A, Elshaikh MA, Gaffney D, Jhingran A, Lee L, Paydar I, Ra K, Schwarz J, Thorpe C, Viswanathan AN, Small W Jr. *Multi-institutional Analysis of Vaginal Brachytherapy Alone for Women With Stage II Endometrial Carcinoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 Aug 1;101(5):1069-1077. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.049. Epub 2018 Apr 24. PMID: 29885996.
 26. 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
 27. <https://www.esgo.org>
 28. <https://richtlijnendatabase.nl/>
 29. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/erfelijke_darmkanker
 30. 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
 31. 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
 32. 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
 33. 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
 34. 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:pii: S0090-8258(19)31152-7
35. Konstantinopoulos PA, Luo W, Liu JF, Gulhan DC, Krasner C, Ishizuka JJ, Gockley AA, Buss M, Growdon WB, Crowe H, Campos S, Lindeman NI, Hill S, Stover E, Schumer S, Wright AA, Curtis J, Quinn R, Whalen C, Gray KP, Penson RT, Cannistra SA, Fleming GF, Matulonis UA. *Phase II Study of Avelumab in Patients With Mismatch Repair Deficient and Mismatch Repair Proficient Recurrent/Persistent Endometrial Cancer.* J Clin Oncol. 2019 Oct 20;37(30):2786-2794. doi: 10.1200/JCO.19.01021. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31461377; PMCID: PMC9798913.
 36. León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, Smit VT, McAlpine JN, McConechy M, Kommos S, Brucker SY, Carlson JW, Epstein E, Rau TT, Soslow RA, Ganesan R, Matias-Guiu X, Oliva E, Harrison BT, Church DN, Gilks CB, Bosse T. *Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas.* J Pathol. 2020 Mar;250(3):312-322.
 37. 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
 38. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, Moxley KM, Kim YM, Powell MA, O'Malley DM, Spirtos NM, Small W Jr, Tewari KS, Richards WE, Nakayama J, Matulonis UA, Huang HQ, Miller DS. *Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer.* N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2317-2326. doi: 10.1056/NEJMoa1813181. PMID: 31189035; PMCID: PMC6948006.
 39. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R, Novák Z, Black D, Gilbert L, Sharma S, Valabrega G, Landrum LM, Hanker LC, Stuckey A, Boere I, Gold MA, Auranen A, Pothuri B, Cibula D, McCourt C, Raspagliesi F, Shahin MS, Gill SE, Monk BJ, Buscema J, Herzog TJ, Copeland LJ, Tian M, He Z, Stevens S, Zografos E, Coleman RL, Powell MA; RUBY Investigators. *Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer.* N Engl J Med. 2023 Jun 8;388(23):2145-2158. doi: 10.1056/NEJMoa2216334. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36972026.
 40. 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
 41. NCCN guideline. <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/uterine.pdf>
 42. Nooij L, Uijterwaal M, Lok C, et al. *Cytoreductive surgery in stage IV endometrial cancer: A retrospective multicentre cohort studyInternational.* Journal of Gynecologic Cancer 2021;31:A94-A95.
 43. Nwachukwu CR, Von-Eyben R, Kidd EA. *Radiation therapy improves disease-specific survival in women with Stage II endometrioid endometrial cancer-Brachytherapy may be sufficient.* Brachytherapy. 2018 Mar-Apr;17(2):383-391. doi: 10.1016/j.brachy.2017.11.001. Epub 2017 Dec 2. PMID: 29198879.
 44. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, Barretina-Ginesta MP, Moreno V, Gravina A, Abdeddaim C, Banerjee S, Guo W, Danaee H, Im E, Sabatier R. *Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial.* JAMA Oncol. 2020 Nov 1;6(11):1766-1772. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4515. PMID: 33001143; PMCID: PMC7530821.
 45. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A, Miller WH Jr, Safra T, Italiano A, Mileschkin L, Xu L, Jin F, Norwood K, Maio M. *Pembrolizumab in Patients*

- With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study.* J Clin Oncol. 2022 Mar 1;40(7):752-761. doi: 10.1200/JCO.21.01874. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34990208; PMCID: PMC8887941.
46. Ørtoft G, Høgdall C, Hansen ES, Dueholm M. *Survival and recurrence in stage II endometrial cancers in relation to uterine risk stratification after introduction of lymph node resection and omission of postoperative radiotherapy: a Danish Gynecological Cancer Group Study.* J Gynecol Oncol. 2020 Mar;31(2):e22. doi: 10.3802/jgo.2020.31.e22. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31912677; PMCID: PMC7044013.
47. Padilla-Iserte P, Lago V, Tauste C, Díaz-Feijoo B, Gil-Moreno A, Oliver R, Coronado P, Martín-Salamanca MB, Pantoja-Garrido M, Marcos-Sanmartin J, Gilabert-Estellés J, Lorenzo C, Cazorla E, Roldán-Rivas F, Rodríguez-Hernández JR, Sánchez L, Muruzábal JC, Hervas D, Domingo S; Spanish Society of Gynecology and Obstetrics Spanish Investigational Network Gynecologic Oncology Group. *Impact of uterine manipulator on oncological outcome in endometrial cancer surgery.* Am J Obstet Gynecol. 2021 Jan;224(1):65.e1-65.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.025. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32693096.
48. 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 progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002).* Eur J Cancer. 2013;49(4):868-74
49. Peters EEM, León-Castillo A, Smit VTHBM, Boennelycke M, Hogdall E, Hogdall C, Creutzberg C, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JWM, Lutgens LCHW, van der Steen-Banasik EM, Ortoft G, Bosse T, Nout R. *Defining Substantial Lymphovascular Space Invasion in Endometrial Cancer.* Int J Gynecol Pathol. 2021;
50. van de Poll-Franse L, de Rooij BH, Creutzberg CL, Kruitwagen RFPM, van Lonkhuijzen L, Apperloo M, Gerestein CG, Baalbergen A, Boll D, Vos CM, Ezendam NPM. *The ENSURE trial for women with low-risk, early-stage endometrial cancer: A randomized controlled trial comparing the effect of a reduced (4 visits/3 yr) versus usual (8-11 visits/3 yr) follow-up schedule on patient satisfaction, health care use, and disease perception.* Journal of Clinical Oncology 2022 40:16_suppl, 5586-5586
51. 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
52. 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
53. 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
54. 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

55. 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
56. Steen-Banasik van der, E. *Primary brachytherapy as a radical treatment for endometrial carcinoma*. *J Contemp Brachytherapy* 2014;6(1):106–112
57. 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
58. 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
59. 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
60. Uccella S, Bonzini M, Malzoni M, Fanfani F, Palomba S, Aletti G, Corrado G, Ceccaroni M, Seracchioli R, Shakir F, Ferrero A, Berretta R, Tinelli R, Vizza E, Roviglione G, Casarella L, Volpi E, Cicinelli E, Scambia G, Ghezzi F. *The effect of a uterine manipulator on the recurrence and mortality of endometrial cancer: a multi-centric study by the Italian Society of Gynecological Endoscopy*. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jun;216(6):592.e1-592.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.027. Epub 2017 Jan 29. PMID: 28147240.
61. Vermij L, Jobsen JJ, León-Castillo A, Brinkhuis M, Roothaan S, Powell ME, de Boer SM, Khaw P, Mileschkin LR, Fyles A, Leary A, Genestie C, Jürgenliemk-Schulz IM, Crosbie EJ, Mackay HJ, Nijman HW, Nout RA, Smit VTHBM, Creutzberg CL, Horeweg N, Bosse T; *TransPORTEC Consortium*. *Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry*. *Br J Cancer*. 2023 Mar;128(7):1360-1368. doi: 10.1038/s41416-023-02141-0. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36690721; PMCID: PMC10050005.
62. van Weelden WJ, Massuger LFAG; ENITEC, Pijnenborg JMA, Romano A. *Anti-estrogen Treatment in Endometrial Cancer: A Systematic Review*. *Front Oncol*. 2019 May 7;9:359. doi: 10.3389/fonc.2019.00359. PMID: 31134155; PMCID: PMC6513972.
63. van Weelden WJ, Lalisang RI, Bulten J, Lindemann K, van Beekhuizen HJ, Trum H, Boll D, Werner HMJ, van Lonkhuijzen LRCW, Yigit R, Forsse D, Witteveen PO, Galaal K, van Ginkel A, Bignotti E, Weinberger V, Sweegers S, Kroep JR, Cabrera S, Snijders MPLM, Inda MA, Eriksson AGZ; European Network for Individualized Treatment in Endometrial Cancer, Krakstad C, Romano A, van de Stolpe A, Pijnenborg JMA. *Impact of hormonal biomarkers on response to hormonal therapy in advanced and recurrent endometrial cancer*. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Oct;225(4):407.e1-407.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.007. Epub 2021 May 19. PMID: 34019887.
64. 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/specialismen/oncologie/dgog/lopende-studies/>

RAINBO

EUGENIE

SLIM

Promote-P

Zie voor studies binnen het ROGOA de ROGOA website

Appendix 1 FIGO stadiëring

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	Tumor beperkt zich tot corpus uteri	T1
	- IA	- Geen of minder dan de helft van het myometrium geïnfilteerd	T1a
	- IB	- Meer of tot en met de helft van het myometrium geïnfilteerd	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 of peritoneum bekken	T3a
	IIIB	Vaginaal en/of betrokkenheid van de parametria	T3b
	IIIC	Metastasen naar bekken en/of para-aortale lymfeklieren*	T1-3N1-2
	- IIIC ₁	- Positieve pelviene klieren*	- T1-3N1
- IIIC ₂	- Positieve para-aortale klieren met of zonder positieve pelviene klieren*	- T1-3N2	
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. LET OP: de aanwezigheid van ITC's (lymkliermetastasen <0.2mm) worden niet meegenomen in upstaging naar FIGO IIIC.

NB: aanwezigheid van positief buikspoelvocht (indien afgenomen, aangezien het niet bij de standaard stadiering procedure behoort) dient apart vermeld te worden en wordt niet meegenomen in het stadium

Er is in 6-2023 een nieuwe FIGO stadiumindeling gepubliceerd [Berek et al., 2023]. Er worden verschillende prognostische zaken in deze indeling gecombineerd waardoor deze indeling klinisch moeilijk bruikbaar lijkt. We hebben er daarom toe besloten deze nieuwe indeling (nog) niet over te nemen, maar de TNM o.b.v. de FIGO 2009 te gebruiken, de rest van de gegevens voor de FIGO 2023 worden in PALGA vastgelegd.

Appendix 2a Risicoprofiel

Risicoprofiel	Traditionele classificatie	Moleculaire classificatie
Laag	FIGO IA, endometrioïd adenocarcinoom graad 1 of 2, LVSI negatief	- FIGO I of II, <i>POLE</i> mut, zonder ziekte residu* - FIGO IA MMRd/NSMP, endometrioïd adenocarcinoom graad 1 of 2, LVSI negatief
Intermediair	- FIGO IB, endometrioïd adenocarcinoom graad 1 of 2, LVSI negatief - FIGO IA, endometrioïd adenocarcinoom graad 3, LVSI negatief - FIGO IA, non-endometrioïd adenocarcinoom, zonder myometrium invasie	- FIGO IB, MMRd/NSMP, endometrioïd adenocarcinoom graad 1 of 2, LVSI negatief - FIGO IA, MMRd/NSMP, endometrioïd adenocarcinoom graad 3, LVSI negatief - FIGO IA p53abn &/ non- endometrioïd adenocarcinoom, zonder myometrium invasie
Hoog-intermediair	- FIGO IA of IB, endometrioïd adenocarcinoom graad 1-3, LVSI positief - FIGO IB, endometrioïd adenocarcinoom graad 3, LVSI negatief - FIGO II	- FIGO I, MMRd/NSMP, endometrioïd adenocarcinoom, LVSI positief - FIGO IB, MMRd/NSMP, endometrioïd adenocarcinoom, graad 3 - FIGO II, MMRd/NSMP, endometrioïd adenocarcinoom
Hoog	- FIGO III-IVA endometrioïd adenocarcinoom, zonder ziekte residu - Non-endometrioïd adenocarcinoom met myometrium invasie	- FIGO III-IVA, MMRd/NSMP endometrioïd adenocarcinoom zonder ziekte residu - FIGO I-IVA, p53abn, endometrioïd adenocarcinoom, met myometrium invasie, zonder ziekte residu - FIGO I-IVA MMRd/NSMP non- endometrioïd adenocarcinoom, met myometrium invasie, zonder ziekte residu*
Gevorderd gemetastaseerd	- FIGO III-IVA, alle histologische typen, met ziekte residu - FIGO IVB	- FIGO III-IVA, alle moleculaire groepen, met ziekte residu - FIGO IVB, alle moleculaire groepen

* Voor *POLE*mut FIGO III-IVA en FIGO I-IVA MMRd/NSMP clear cell carcinoom met myometrium invasie zijn er onvoldoende data om deze patiënten te classificeren.
LET OP: zie tekst hoofdstuk 1.5 t.a.v. 'double classifiers'
Non- endometrioïd adenocarcinoom: sereus adenocarcinoom, clear cell carcinoom, carcinosarcoom, ongedifferentieerd carcinoom, mixed [Concin et al., 2021]

Appendix 2b Risicoprofiel – anders gevisualiseerd

Tumortype	endometroid		LVS1	Non-endometroid
	graad			
stadium				
IA	1	neg		IA zonder endometrium invasie
	1		pos	IA met endometrium invasie
	2	neg		
	2		pos	
	3	neg		
	3		pos	
IB	1	neg		
	1		pos	
	2	neg		
	2		pos	
	3	neg		
	3		pos	
II				II
III				
IVA				
III-IVA met residu				
IVB				

Tumortype	endometroid			LVS1	Non-endometroid & p53 abn		
		graad					
stadium							
IA	POLE	MMRd/NSMP 1	neg		IA zonder endometrium invasie		
		MMRd/NSMP 1		pos	IA met endometrium invasie		
		MMRd/NSMP 2	neg				
		MMRd/NSMP 2		pos			
		MMRd/NSMP 3	neg				
		MMRd/NSMP 3		pos			
		IB	MMRd/NSMP 1	neg			IB
			MMRd/NSMP 1			pos	
			MMRd/NSMP 1	neg			
			MMRd/NSMP 2			pos	
			MMRd/NSMP 2	neg			
			MMRd/NSMP 3			pos	
II				II			
III	?						
IVA	?						
III-IVA met residu							
IVB							

Appendix 3 Schema behandeling van het endometriumcarcinoom

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.

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

Complete stadiering bestaat uit hysterectomie, adnexextirpatie, 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 schildwachtklierprocedure indien hier voldoende ervaring mee is.

Mini-stadiering bestaat uit hysterectomie, adnexextirpatie, schildwachtklierprocedure (en indien niet gedetecteerd geen volledige stadiering), een omentumbiopt en 7 peritoneum biopten. Dit is een aanvulling die o.b.v. het moleculaire profiel wordt aanbevolen om zo hoog-risico patiënten niet onder te behandelen. Dus indien P53abn, MMRd of NSMP OOK mini stadiering (dus naast aanbevolen primaire behandeling).

Debulking bestaat uit verwijdering van 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).

Bij hysterectomie bij een endometriumcarcinoom met cervix betrokkenheid streven naar vrije resectievlakken. Radicale uterusextirpatie 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)).

