

Endometriumcarcinoom

Landelijke richtlijn, Versie: 3.0

Datum Goedkeuring: 24-10-2011

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Werkgroep
Oncologische Gynaecologie (WOG)

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Epidemiologie en Etiologie	3
Screening	4
Diagnostiek	5
Anamnese	5
Lichamelijk onderzoek	5
Laboratoriumonderzoek	5
Beeldvormend onderzoek	5
Endocervicale ingroei	6
Myometrium invasie	9
Regionale lymkliermetastasen	11
Diagnostische pathologie / cytologie	12
Verpleegkundige en ondersteunende zorg	15
Voorlichting en communicatie	15
Spreiding en concentratie, infrastructuur	15
Initiële behandeling	17
Lymfadenectomie	17
Complete stadiëring of debulking	19
Adjuvante therapie	22
Systemische therapie	28
Verpleegkundige en ondersteunende zorg	31
Voorlichting en communicatie	31
Spreiding en concentratie	32
Pathologie resectiepreparaat en verslag	35
Lokaal / locoregionaal recidief	37
Medisch technisch	37
Verpleegkundige en ondersteunende zorg	38
Voorlichting en communicatie	38
Continuïteit van zorg	38
Spreiding en concentratie, infrastructuur	39
Metastasen op afstand	40
Medisch technisch	40
Verpleegkundige en ondersteunende zorg	40
Continuïteit van zorg	40
Spreiding en concentratie, infrastructuur	41
Behandeling	41
Medisch technisch	41
Communicatie	41
Nacontrole en nazorg	42
Follow-up controles	42
Verpleegkundige en ondersteunende zorg	44
TNM-Classificatie	45
Bijlagen	46
Referenties	47
Bijlagen	55

Inhoudsopgave

<u>Notities</u>	76
<u>Disclaimer</u>	78

Algemeen

Aanbevelingen:

Aanleiding

In 2004 zijn elf landelijke **consensusbased** richtlijnen voor gynaecologische (pre)maligniteiten via de ikc-richtlijnendatabase [Oncoline](#) beschikbaar gekomen. Deze richtlijnen zijn opgesteld door een multidisciplinaire Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie (CRGO), opgericht op initiatief van de Werkgroep Oncologische Gynaecologie (WOG) van de Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie ([NVOG](#)). De CRGO is samengesteld uit vertegenwoordigers van de specialismen gynaecologie, medische oncologie, radiotherapie en pathologie, waarbij de leden afkomstig zijn uit de diverse ikc-regio's (zie [bijlage 1](#)). Het was de uitdrukkelijke wens van de CRGO om de bestaande richtlijnen niet alleen actueel te houden, maar deze uiteindelijk ook om te zetten naar een **evidencebased** richtlijn.

De onderdelen van de richtlijn die evidencebased gemaakt zijn, zijn herkenbaar aan het gebruik van de tabbladen: conclusies, overwegingen en aanbevelingen. Om diverse redenen (incidentie, multidisciplinaire therapeutische benadering) is gekozen om de richtlijn Endometriumcarcinoom als tweede te gaan vertalen naar een evidencebased structuur. Voor het opstellen van de richtlijn Endometriumcarcinoom werd een commissie samengesteld bestaande uit een aantal leden van de CRGO aangevuld met vertegenwoordigers vanuit de Nederlandse Federatie Kankerpatiëntenverenigingen ([NFK](#)) en Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland ([V&VN](#)) afdeling oncologie.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Er wordt aangegeven wat, volgens de huidige maatstaven en aansluitend bij de gangbare Nederlandse praktijk, over het algemeen de beste zorg is voor patiënten met een endometriumcarcinoom. De richtlijn geeft aanbevelingen over de signalering, diagnostiek, behandeling, voorlichting en begeleiding van volwassen patiënten met een endometriumcarcinoom. Er zijn kaders nodig waarbinnen de multidisciplinaire zorg van deze patiënten kan plaatsvinden. Deze richtlijn kan tevens bijdragen aan verbeterde communicatie tussen behandelaars onderling en tussen de patiënt en diens naasten.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een endometriumcarcinoom. Tevens wordt deze richtlijn gebruikt voor het maken van patiënteninformatiemateriaal in samenwerking met KWF Kankerbestrijding.

Uitgangsvragen

Deze richtlijn is gebaseerd op een eerder verschenen consensusbased richtlijn. Bij de ontwikkeling van de huidige richtlijn werden acht uitgangsvragen geformuleerd. Deze vragen volgden uit een knelpuntinventarisatie gehouden in het veld bij professionals en patiënten (vertegenwoordigers). In de bijlagen staan de geïnventariseerde knelpunten (zie [bijlage 2](#)) en uitgangsvragen (zie [bijlage 3](#)).

Werkwijze werkgroep

Voor iedere uitgangsvraag werd een subgroep geformeerd met vertegenwoordigers van relevante disciplines. Daarnaast zorgde een redactieteam, bestaande uit de voorzitter, de voorzitter van de CRGO, de procesbegeleider en projectsecretaresse van het VIKC, voor de coördinatie en onderlinge afstemming van de subgroepen. De werkgroep heeft gedurende een periode van ongeveer een jaar gewerkt aan de tekst voor de conceptrichtlijn. De literatuursearch is uitgevoerd door Pallas Health Research. Ook hebben zij de evidencetabellen opgesteld en samenvattingen geschreven. De werkgroepleden schreven conclusies, overige overwegingen en aanbevelingen (afzonderlijk of in de subgroepen) die tijdens plenaire vergaderingen werden besproken en na verwerking van de commentaren werden geaccordeerd. De voltallige werkgroep is zesmaal bijeen geweest om de resultaten van de subgroepen in onderling verband te bespreken. De teksten van de subgroepen zijn door de procesbegeleider samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document: de conceptrichtlijn.

Het concept werd naar alle binnen deze werkgroep vertegenwoordigde verenigingen en organisaties evenals naar alle regionale tumorwerkgroepen gestuurd voor commentaar. Na verwerking van het commentaar is de richtlijn door de voltallige werkgroep en de CRGO vastgesteld en ter autorisatie naar de relevante beroepsverenigingen gestuurd.

De leidraad voor de ontwikkeling van de richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg is het [AGREE](#)-instrument. Dit instrument is gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en herziene richtlijnen. Het AGREE-instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar niet de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten. Zie ook [bijlage 14](#).

Meer informatie over

- Leden van de werkgroep (zie [bijlage 1](#))
- Samenstelling werkgroep (zie [bijlage 4](#))
- Onafhankelijkheid werkgroepleden (zie [bijlage 5](#))
- Uitgangsvragen (zie [bijlage 3](#))
- Wetenschappelijke onderbouwing (zie [bijlage 6](#))
- Literatuursearches en evidence-tabellen (zie [bijlage 7](#))
- Mandaterende verenigingen (zie [bijlage 8](#))
- Actualisatie (zie [bijlage 9](#))
- Implementatie (zie [bijlage 10](#))
- Houderschap richtlijn (zie [bijlage 11](#))
- Juridische betekenis (zie [bijlage 12](#))
- Ikc's (zie [bijlage 13](#))
- AGREE (zie [bijlage 14](#))

Epidemiologie en Etiologie

Aanbevelingen:

In Nederland wordt jaarlijks bij circa 1900 vrouwen een endometriumcarcinoom gediagnosticeerd. Per jaar overlijden circa 400 vrouwen aan de gevolgen van een endometriumcarcinoom. Het heeft daarmee de laagste mortaliteit van de belangrijke gynaecologische kwaadaardige tumoren. De relatief goede overleving is vooral te danken aan de vroege presentatie van de ziekte in de vorm van postmenopauzaal bloedverlies (zie [bijlage 15](#)).

Over de etiologie is relatief weinig bekend. Tot de risicofactoren worden gerekend:

- langdurige of excessieve oestrogene stimulatie, welke kan leiden tot endometriumhyperplasie (zie [bijlage 16](#)) met uiteindelijk atypie en carcinoom:
 - ♦ endogeen: hogere leeftijd, nullipariteit, anovulatoire cycli, late menopauze en obesitas.
 - ♦ exogeen: oestrogeen suppletie (combinatie met een progestativum geven geen verhoogd risico), tamoxifen
- genetische predispositie (zie [bijlage 18](#))

Voor informatie over de vijfjaarsoverleving (zie [bijlage 17](#)).

Screening

Aanbevelingen:

Noch voor de populatie als geheel noch voor vrouwen met een verhoogd risico, zoals Lynch syndroom (zie [bijlage 18](#)) en Tamoxifen-gebruik (zie [bijlage 19](#)), is een screening voor deze ziekte effectief gebleken. Wel zijn er aanwijzingen dat bij vrouwen met het Lynch syndroom (jaarlijkse) surveillance van het endometrium met transvaginale echoscopie premaligne laesies van het endometrium kan opsporen. Verder lijkt deze surveillance effectiever wanneer naast transvaginale echoscopie ook een endometriumsampling wordt verricht. Echter een verbeterde overleving is door een dergelijke surveillance niet aangetoond. Zie ook richtlijn [`Erfelijke darmkanker`](#).

Diagnostiek

Aanbevelingen:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op het subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Anamnese

Aanbevelingen:

Anamnese

- abnormaal vaginaal bloedverlies (zie [bijlage 15](#))
- fluor
- mictie- en defaecatieklachten
- pijn, vermagering, algemene malaise

Familieanamnese

Vragen naar vóórkomen van maligniteiten, vooral endometrium- en coloncarcinomen en de leeftijd waarop de diagnose is gesteld (zie [bijlage 18](#)).

Lichamelijk onderzoek

Aanbevelingen:

Lichamelijk onderzoek

- gewicht, lengte, algemene conditie (WHO-ECOG performance status)
- T: gynaecologisch onderzoek inclusief rectaal toucher
- N: lymfklieren inguinaal / supraclaviculair
- M: abdomen, longen

Laboratoriumonderzoek

Aanbevelingen:

Laboratoriumonderzoek (inclusief tumormarkers)

- naast routine (preoperatief) bloed- en urineonderzoek zijn er geen specifieke laboratoriumbepalingen noodzakelijk.
- Bij verdenking extra-uteriene ziekte: serum CA125 (CA125 vaak verhoogd bij extra-uteriene ziekte)

Beeldvormend onderzoek

Aanbevelingen:

Beeldvormend onderzoek

- transvaginale echografie (zie [bijlage 20](#))
- X-thorax

- cystoscopie/rectoscopie indien klachten en/of symptomen daartoe aanleiding geven

Naast de bovenstaande beeldvormende technieken is in de navolgende subparagrafen toegelicht in hoeverre er plaats is voor beeldvormende technieken bij respectievelijk [endocervicale ingroei](#), [myometriuminvasie](#) en [regionale lymfkliermetastasen](#).

Endocervicale ingroei

Aanbevelingen:

Bij patiënten met klinische verdenking (dwz bij macroscopisch zichtbare tumor in de cervix) op stadium II endometriumcarcinoom is het te overwegen een endocervicale curettage uit te voeren om preoperatief endocervicale ingroei aan te tonen. Belangrijk bij het beoordelen van het curettement is daarbij de correcte interpretatie/ verslaglegging van het curettement door de patholoog (zie overige overwegingen). In dat geval is een radicale uterusextirpatie geïndiceerd. Als alternatief kan bij voldoende expertise van de radioloog een MRI overwogen worden in plaats van een endocervicale curettage.

Literatuurbespreking:

Uitgangsvraag:

Welk pre-operatief onderzoek geeft bij patiënten met endometriumcarcinoom de meest accurate informatie over endocervicale ingroei en welk gevolg heeft dit voor de keuze van de behandeling?

Endocervicale ingroei (FIGO-stadium II) wordt gedefinieerd als macroscopische tumoruitbreiding in cervix uteri dan wel microscopisch aangetoonde stromale ingroei in de cervix. Opgemerkt moet worden dat in de FIGO classificatie 2009 bij endocervicale uitbreiding alleen stromale uitbreiding van belang is. In de eerdere (1988) classificatie werden stromale en mucosale uitbreiding samengenomen als endocervicale uitbreiding. Belangrijk hierbij is de correcte interpretatie/ verslaglegging van het curettement door de patholoog. De aanwezigheid sec van tumorweefsel in het curettement is onvoldoende om endocervicale uitbreiding vast te stellen. Alleen samenhang van pre-existent cervicaal weefsel en tumor is bewijzend.

Endocervicale curettage (ECC)

Het aantonen van endocervicale ingroei heeft consequenties voor de soort operatie die moet worden uitgevoerd. Voor het voorspellen van endocervicale ingroei onderzochten Bijen et al. ¹⁰ in een prospectieve studie bij 290 patiënten met endometriumcarcinoom de diagnostische accuraatheid van preoperatieve endocervicale curettage (ECC). ¹⁰ Patiënten met klinisch stadium I ondergingen vier tot zes weken na een ECC een totale abdominale hysterectomie en bilaterale salpingo oophorectomy (BSO). Bij patiënten met histologisch stadium II (positieve ECC) werd een totale abdominale hysterectomie met BSO en pelviene en para-aortale lymfadenectomie uitgevoerd. De positief voorspellende waarde en de negatief voorspellende waarde van een ECC voor het opsporen van een tumor in het endocervicale weefsel waren respectievelijk 87% en 92%. De sensitiviteit en specificiteit van ECC waren respectievelijk 67% en 97%. Van alle patiënten met een positieve ECC-uitslag (specimen) had 6,7% (3/45) FIGO-stadium I, 46,7% (21/45) FIGO-stadium II en 46,7% (21/45) stadium III en IV (buiten baarmoederlijke spreiding) (FIGO 1988). Het aandeel patiënten met FIGO-stadium $\geq$ II bedroeg hiermee 93,3%.

In een multivariate analyse was een positieve ECC (OR: 41,0; 95% CI: 11,4-146,8) onafhankelijk geassocieerd met FIGO 1988-stadium $\geq$ II. Indien ECC met buitenbaarmoederlijke uitbreiding werd gecorreleerd (FIGO-stadium III en IV) bleef dit effect in de multivariate analyse significant (OR: 2,77; 95% CI: 1,2-6,3). Misclassificatie vond plaats in 8,6% (25/290) van de gevallen: 6,6% (19/290) fout-negatief en 2,1% (6/290) fout-positief. Een leeftijd boven 63 jaar was als voorspeller van misclassificatie (OR: 4,0; 95% CI: 1,3-12,4) onafhankelijk geassocieerd met een fout-negatieve uitslag. Daarnaast is bij een aantal patiënten met een fout-negatieve uitslag de curettage niet bij het bovenste gedeelte van het endocervicale kanaal gekomen, waarbij in het uterusspecimen wel een tumor is gevonden. Verder is het mogelijk dat een tumor zich uitbreidt naar het cervicale stroma waarbij de endocervicale mucosa intact blijft. Dat zou een verdere verklaring kunnen zijn voor een aantal fout-negatieve cases. De auteurs concluderen op basis van de positief en negatief voorspellende waarde dat ECC een acceptabele diagnostische methode is om bij patiënten met een vroeg stadium van endometriumcarcinoom de aanwezigheid of afwezigheid van endocervicale ingroei te voorspellen. Opgemerkt moet worden dat in de huidige FIGO classificatie 2009 bij endocervicale uitbreiding alleen stromale uitbreiding van belang is. In de eerdere classificatie, waar ook de studie van Bijen et al. op gebaseerd is, werden stromale en mucosale uitbreiding samengenomen als

endocervicale uitbreiding. ¹⁰ Door de auteur werden op verzoek van de richtlijncommissie de getallen herberekend, gebruikmakend van FIGO 2009. Bij het verplaatsen van de 'oude' FIGO IIA patiënten naar de groep FIGO I (=FIGO 2009) neemt de positief voorspellende waarde af van 87% naar 58%.

Beeldvormende technieken

Er is één, weliswaar oudere, meta-analyse van goede kwaliteit gevonden waarin het gebruik van de beeldvormende technieken CT, echografie en MRI voor het opsporen van cervicale ingroei bij patiënten met endometriumcarcinoom is onderzocht. De sensitiviteit van CT, echografie en MRI voor het opsporen van cervicale ingroei lag in deze studies tussen respectievelijk 40 en 71%, 67 en 80% en 66 en 100%. De specificiteit van CT, echografie en MRI was respectievelijk 100%, 95-100% en 92-100%. Het advies van de auteurs is om bij een vermoeden van cervicale ingroei een (contrast-enhanced) MRI-scan te maken, omdat MRI de enige beeldvormende techniek zou zijn waarvan is aangetoond dat het cervicale ingroei goed kan weergeven. Hoewel CT in de medische praktijk regelmatig wordt gebruikt, is er weinig over de nauwkeurigheid van CT gepubliceerd. Hierdoor wordt de bruikbaarheid van CT mogelijk onderschat.

Diagnostische hysteroscopie, transvaginale echoscopie en MRI

De literatuur naar de waarde van de hysteroscopie ter beoordeling van cervicale betrokkenheid is schaars. In een prospectieve studie van Cicinelli et al. is bij 100 postmenopausale patiënten met endometriumcarcinoom onderzocht wat de nauwkeurigheid is van diagnostische hysteroscopie, transvaginale echoscopie (TVE) en MRI om endocervicale ingroei op te sporen. ¹⁷ De patiënten ondergingen preoperatief een diagnostische hysteroscopie, TVE en MRI. Voor het opsporen van endocervicale ingroei is de diagnostische nauwkeurigheid van hysteroscopie (89%) en MRI (91%) vergelijkbaar en significant hoger dan van TVE (78%). Hysteroscopie heeft een significant hogere sensitiviteit (93%) dan TVE (53%) en MRI (67%). De specificiteit van hysteroscopie (88%) blijkt significant hoger dan van TVE (82%), maar lager dan van MRI (95%). De auteurs vatten samen dat enerzijds het uitsluiten van endocervicale ingroei door hysteroscopie betrouwbaarder is dan door MRI en TVE, maar dat anderzijds via een MRI de diagnose endocervicale ingroei betrouwbaarder vastgesteld kan worden dan door middel van hysteroscopie of TVE.

Avila et al. evalueerden in een methodologisch minder goede studie ([bewijskracht niveau 3](#)) de nauwkeurigheid van hysteroscopie (en gerichte biopsie) voor het diagnosticeren van endocervicale ingroei in een studie bij 240 patiënten met endometriumcarcinoom. ⁶ De sensitiviteit en specificiteit van hysteroscopie voor het opsporen van endocervicale ingroei in deze studie waren respectievelijk 79,5% en 88,1%. De auteurs concluderen dat hysteroscopie bij endometriumcarcinoom een goede diagnostische methode is wanneer de tumor tot de baarmoeder beperkt is, omdat volgens de auteurs hysteroscopie in dat geval een valide methode is om endocervicale ingroei uit te sluiten. Desondanks bleek in deze studie hysteroscopie niet voldoende betrouwbaar om de mate van cervicale ingroei vast te stellen, waardoor geen individuele behandelingsplannen voor de patiënten opgesteld konden worden.

Cervicale ingroei en magnetic resonance imaging (MRI)

Er zijn vier diagnostische accuratesse studies gevonden van voldoende kwaliteit gevonden over de nauwkeurigheid van MRI voor het bepalen van cervicale ingroei (Tabel 1). In een prospectieve studie van Savelli et al. 2008 werden de nauwkeurigheid van met transvaginale sonografie en MRI met elkaar vergeleken. ⁷⁸ De nauwkeurigheid, sensitiviteit en specificiteit van TVS en MRI waren respectievelijk 92% en 85%, 93% en 79%, en 91% en 87%. De auteurs concluderen dat er geen significant verschil is tussen met transvaginale sonografie of MRI in het aantonen van cervicale ingroei. In twee prospectieve studies van Vasconcelos et al. (2007) Manfredi et al. (2004) is de nauwkeurigheid van MRI voor het vaststellen van cervicale ingroei bij patiënten met bewezen endometriumcarcinoom geëvalueerd. ^{94 58} Een preoperatieve MRI van het bekken werd vergeleken met de histopathologische diagnose na hysterectomie. Voor het opsporen van cervicale ingroei met MRI was de nauwkeurigheid respectievelijk 88 en 92%, sensitiviteit 61 en 80%, en specificiteit 100 en 96% ([bewijskracht niveau 2](#)). Bovengenoemde resultaten zijn vergelijkbaar en laten zien dat MRI een hoge sensitiviteit, specificiteit en nauwkeurigheid heeft voor het bepalen van cervicale ingroei bij patiënten met endometriumcarcinoom. Seki et al. (2000) voegt daaraan toe dat dynamic MRI een goede aanvulling is op T2-weighted MRI. ⁸¹

Tabel 1. Uitkomstmaten sensitiviteit, specificiteit en nauwkeurigheid van MRI bij cervicale ingroei.

Auteurs	N		FIGO# stadia	sensitiviteit	Specificiteit	nauwkeurigheid
Savelli et al., 2008 ⁷⁸	74	T1-weighted spin-echo and	stages I/II	79%	87%	85%

		T2-weighted RARE and Dynamic MRI*				
Vasconcelos et al., 2007 94	101	T1-weighted and T2-weighted, dynamic MRI*	stages I/II/III/IV	61%	100%	88%
Manfredi et al., 2004 58	37	T1-weighted spin-echo and T2-weighted RARE and Dynamic MRI*	stages I/II/III	80%	96%	92%
Seki et al., 2000 81	42	CE T1-weighted spin echo MRI	stages I/II/III/IV	90%	90%	90%
		T2-weighted MRI		80%	86%	85%
		Dynamic MRI		90%	97%	95%

* Uitkomstmaten in artikelen, sensitiviteit, specificiteit en accuracy* in het artikel wordt één uitkomst weergegeven.

#: FIGO 1988

Cervicale ingroei en transvaginale sonografie (TVS)

De nauwkeurigheid van high-frequency TVS (6.5-MHz) werd onderzocht voor het bepalen van cervicale ingroei bij endometriumcarcinoom. [52](#) In deze studie ([bewijskracht niveau 3](#)) had TVS een sensitiviteit van 75% en een specificiteit van 100%. De auteurs concluderen dat TVS samen met andere preoperatieve onderzoeken goed in staat is om een preoperatieve diagnose te stellen, maar dat het gebruik van TVS als enige beeldvormende techniek niet wordt aanbevolen omdat de sensitiviteit van de test te laag is. De werkgroep is van mening dat TVS bij het stellen van een preoperatieve diagnose nog nader onderzocht dient te worden.

Cervicale ingroei en computed tomography (CT)

In een kleine prospectieve studie van Tsili et al. (2008) werd de nauwkeurigheid bepaald van een 16-row (multidetector) CT-scan voor het lokaal stadiëren en voor bepalen van de diepte van mogelijke myometriuminvastie en cervicale ingroei. [91](#) De nauwkeurigheid, sensitiviteit en specificiteit van CT voor het bepalen van cervicale ingroei was respectievelijk 81%, 78% en 83%. De auteurs zijn van mening dat de prestaties van een multidetector CT aanzienlijk verbeterd zijn ten opzichte van de oude single-slice CT scanners. De auteurs vinden de resultaten van de studie veelbelovend, maar merken op dat grote studies met meer patiënten nodig zijn om een definitieve conclusie te kunnen trekken ([bewijskracht niveau 3](#)).

Conclusies:

Niveau 3	Het is aannemelijk dat voor het preoperatief vaststellen van endocervicale ingroei bij patiënten met klinische verdenking op vroeg stadium endometriumcarcinoom men een endocervicale curettage zou moeten verrichten. Bijen, 2009 (B) 10
Niveau 2	Voor het preoperatief vaststellen van endocervicale ingroei heeft van de diagnostische beeldvormende modaliteiten de MRI de eerste voorkeur. Savelli 2008 (B), Vasconcelos 2007 (B), Manfredi 2004(B), Seki 2000 (B) 78 94 58 81

Overwegingen:

Indien er klinische verdenking Stadium II is en bij aangetoonde uitbreiding in het stroma van de cervix van het endometriumcarcinoom is een radicale uterussectomie, bilaterale adnexectomie en pelviene lymfadenectomie geïndiceerd. Indicaties voor lymfekliersampling para-aortaal zijn verdachte para-aortale lymfomen of adnexa. In geval van klinische verdenking op stadium II vindt verwijzing naar een centrum plaats.

De studie van Bijen toont op basis van de positief en negatief voorspellende waarde aan dat ECC een

acceptabele diagnostische methode is om bij patiënten met een vroeg stadium van endometriumcarcinoom de aanwezigheid of afwezigheid van endocervicale ingroei te voorspellen. Na aanpassing van de getallen aan de nieuwe FIGO-indeling daalt de positief-voorspellendewaarde (87% naar 58%) [Bijen CB, 2009] Een fout-negatieve uitslag (6.6%) wordt verklaard doordat de curettage niet bij het bovenste gedeelte van het endocervicale kanaal is gekomen, waarin via het uterusspecimen later wel een tumor is gevonden. Verder is het mogelijk dat een tumor zich uitbreidt naar het cervicale stroma waarbij de endocervicale mucosa intact blijft.

Hysteroscopie blijkt een geschikte methode om cervicale ingroei uit te sluiten, maar niet voldoende betrouwbaar om de mate van endocervicale ingroei daadwerkelijk vast te stellen bij patiënten met endometriumcarcinoom en endocervicale ingroei. Belangrijk bij het beoordelen van het curettement is de correcte interpretatie/ verslaglegging van het curettement door de patholoog. De aanwezigheid van tumorweefsel in het curettement is onvoldoende om endocervicale uitbreiding vast te stellen. Alleen samenhang van pre-existent cervicaal weefsel en tumor is bewijzend. Hysteroscopie blijkt een geschikte methode om cervicale ingroei uit te sluiten, maar niet voldoende betrouwbaar om de mate van endocervicale ingroei daadwerkelijk vast te stellen bij patiënten met endometriumcarcinoom en endocervicale ingroei.

Voor wat betreft beeldvormende technieken lijkt de waarde van MRI in ervaren handen veelbelovend, en vergelijkbaar met sensitiviteit en specificiteit van ECC. Overwegingen van kosten-effectiviteit zouden hierbij een rol kunnen spelen.

Myometrium invasie

Uitgangsvraag

Welk pre-operatief onderzoek geeft bij patiënten met endometriumcarcinoom de meest accurate informatie over myometriuminvase en welk gevolg heeft dit voor de keuze van de behandeling?

Aanbevelingen:

Omdat niet is aangetoond dat preoperatieve informatie over de mate van myometriuminvase consequenties heeft voor de behandeling van endometriumcarcinoom, is er thans geen plaats voor beeldvormende technieken om de mate van myometriuminvase vast te stellen.

Literatuurbespreking:

Uitgangsvraag:

Welk pre-operatief onderzoek geeft bij patiënten met endometriumcarcinoom de meest accurate informatie over myometriuminvase en welk gevolg heeft dit voor de keuze van de behandeling?

Er is slechts één meta-analyse waarin het gebruik van de beeldvormende technieken CT, echografie en MRI voor het opsporen van myometriuminvase bij patiënten met endometriumcarcinoom is onderzocht. [Avila, 2008] In deze meta-analyse zijn zes studies over de toepassing van CT, 16 studies over echografie en 20 studies over MRI geanalyseerd ([bewijskracht niveau 1](#)). Uit de analyses bleek dat er geen significant verschil was in het gebruik van CT, echografie of MRI. MRI met contrastmiddel geeft echter wel een significant beter resultaat dan MRI zonder contrastmiddel en echografie ($p < 0.002$).

Myometriuminvase en magnetic resonance imaging (MRI)

In een prospectieve studie van Savelli et al. 2008 werd de nauwkeurigheid van transvaginale sonografie (TVS) en MRI met elkaar vergeleken. ⁷⁸ De diepte van eventuele myometriuminvase was met TVS bij 84% en met MRI bij 82% van de patiënten goed gediagnosticeerd. De sensitiviteit, specificiteit en nauwkeurigheid van TVS en MRI zijn respectievelijk 84% en 84%, 83% en 81% en 84% en 82%. De auteurs concluderen dat (contrast-enhanced) MRI en TVS even goed presteren als het gaat om de beoordeling van myometriuminvase. In vijf andere recente studies werd de nauwkeurigheid van MRI voor het diagnosticeren van myometriuminvase onderzocht. ^{58 65 69 77 94} In tabel 2 is een samenvatting van de resultaten gegeven. In overeenstemming met de eerder genoemde meta-analyse van Kinkel et al. laten genoemde studies zien dat MRI een geschikte methode is voor de diagnostiek van myometriuminvase, in het bijzonder indien gebruikgemaakt wordt van contrastverhogende middelen. ^{47 58 65 69 77 78 94}

Tabel 2 Uitkomstmaten sensitiviteit, specificiteit en nauwkeurigheid bij myometriuminvase

Auteurs	N		FIGO# stages	Sensitiviteit	Specificiteit	Nauwkeurigheid
Savelli et al., 2008 78	74	T1-weighted, T2-weighted and dynamic MRI*	stages I/II	84%	81%	82%
Ortashi et al., 2008 69	100	T1-weighted and T2-weighted*	stage Ia/Ib stage Ic stage II stage III/IV	87% 56% 19% 100%	90% 86% 96% 99%	88% 81% 84% 98%
Vasconcelos et al., 2007 94	101	T1-weighted, T2-weighted and, dynamic MRI*	stages I/II/III/IV	89%	100%	95%
Nasi et al., 2005 65	55	T2-weighted MRI	stages I/II	80.6%	87.6%	78%
		Gadolinium-enhanced FMPSGR		90.6%	93.3%	95%
Manfredi et al., 2004 58	37	T1-weighted, T2-weighted and dynamic MRI*	stages I/II/III	87%	91%	89%
Saez et al., 2000 77	85	T1-weighted and T2-weighted* - plain	stage labc	64.1%/64.1%**	93.5%/100.0%**	80.2%/83.7%**
		T1-weighted and T2-weighted* - contrast enhanced		89.7%/87.2%**	87.0%/95.7%**	-

* In het artikel wordt één uitkomst weergegeven. ** twee teams van beoordelaars.

FIGO 1988

Myometriuminvastie en transvaginale sonografie (TVS)

In een studie van Köse werd de waarde van TVS onderzocht voor het bepalen van myometriuminvastie bij endometriumcarcinoom. TVS had een sensitiviteit van 91,6% en een specificiteit van 81,8% voor het bepalen van myometriuminvastie. [52](#) Voor het bepalen van de diepte van myometriuminvastie had TVS een sensitiviteit van 94,4% en een specificiteit van 93,3%. De methode was minder nauwkeurig in het bepalen van de myometriuminvastie dan in het bepalen van cervicale ingroei. De auteurs concluderen dat TVS alleen samen met andere technieken gebruikt zou moeten worden om een preoperatieve diagnose te stellen. De rol van TVS bij het stellen van een preoperatieve diagnose dient nog nader onderzocht te worden. Ook een andere studie heeft twijfels over de bruikbaarheid van TVS bij het bepalen van myometriuminvastie. [27](#) In deze studie bleek TVS een nauwkeurigere methode voor de preoperatieve beoordeling van myometriuminvastie bij graad 2 en 3 endometriumcarcinoom (sensitiviteit 90% en specificiteit 92%), echter bij patiënten met goed gedifferentieerd endometriumcarcinoom, waar preoperatieve stadiëring consequenties zou hebben voor de behandeling, bleken sensitiviteit en specificiteit slechts 78% en 79%. Savelli et al. rapporteren een sensitiviteit en specificiteit voor TVS van respectievelijk 84 en 83%, en concluderen dat TVS een goed alternatief kan zijn voor de duurdere MRI. [78](#)

Myometriuminvastie en computed tomography (CT)

In een kleine prospectieve studie werd de nauwkeurigheid van een 16-row CT-scanner (multidetector) bij het lokaal stadiëren en het bepalen van de diepte van mogelijk myometriuminvastie onderzocht. [91](#) De diepte van myometriuminvastie was bij 86% van de patiënten juist beoordeeld met de CT-scan. Mogelijk zijn de relatief gunstige resultaten van de studie deels veroorzaakt kunnen worden door het grote aantal patiënten (76%) met diepe myometriuminvastie. Een grotere studie met meer patiënten en met meer variatie in de diepte van de invastie zou meer uitsluitsel kunnen geven over de rol van CT bij het bepalen van myometriuminvastie bij endometriumcarcinoom.

Conclusies:

Niveau 1	Het is aangetoond dat van de beeldvormende technieken (MRI, CT-scan, PET-scan) de MRI, zeker wanneer gebruikgemaakt wordt van contrastverhogende middelen, de beste voorspellende waarde heeft voor het bepalen van myometriuminvastie.
	A2: Savelli et al, 2008 78

A2: Ortashi et al, 2008 ⁶⁹ A2: Vasconcelos et al, 2007 ⁹⁴
--

Overwegingen:

Pas wanneer het van belang is voor de behandeling om preoperatief de mate van myometriuminvasie te weten, is aanvullend onderzoek geïndiceerd. Hiervoor geeft van alle beeldvormende technieken een MRI de meest betrouwbare informatie.

Regionale lymfkliermetastasen**Aanbevelingen:**

Het gebruik van beeldvormende technieken (MRI, CT-scan, PET-scan) wordt in het algemeen niet aanbevolen voor de diagnostiek naar lymfekliermetastasen bij het endometriumcarcinoom. Bij hoog-risico patiënten (zie subhoofdstuk [Adjuvante therapie](#)) kan het wel toegevoegde waarde hebben om zodoende eventuele suspecte lymfklieren te herkennen en deze te verwijderen.

Literatuurbespreking:**Uitgangsvraag:**

Welk pre-operatief onderzoek geeft bij patiënten met endometriumcarcinoom de meest accurate informatie over metastasen in regionale lymfklierstations en welk gevolg heeft dit voor de keuze van de behandeling?

In een systematische review van Selman et al. (2008) werd onderzocht welke minimaal invasieve of niet-invasieve onderzoeken de beste resultaten geven bij het bepalen van de lymfeklierstatus bij vrouwen met endometriumcarcinoom. ⁸² In deze review zijn achttien primaire studies geïnccludeerd (totaal 693 vrouwen) en had als doel het evalueren van SN-biopsie (negen studies), echografie (één studie), MRI (vier studies) en CT (vijf studies). De review laat zien dat MRI en SN-biopsie de meest accurate methoden zijn om bij primair endometriumcarcinoom de lymfeklierstatus te voorspellen. De gemiddelde sensitiviteit en specificiteit van SN-biopsie zijn respectievelijk 79% en 96%, die vergelijkbaar zijn met de gemiddelde sensitiviteit (72%) en specificiteit (97%) van MRI. CT heeft een lagere nauwkeurigheid (sensitiviteit 45% en specificiteit 88%).

Een beperking van deze review is dat verschillende soorten onderzoek indirect worden vergeleken waardoor de vergelijking gevoelig is voor bias. Daarnaast worden resultaten gecombineerd en vergeleken over een relatief grote periode in de tijd. De oudste studie dateert uit 1983 en de meest recente uit 2004. De auteurs merken op dat over de jaren de technieken zijn verbeterd en dat het combineren van oude en nieuwe studies een vertekend beeld van de resultaten kan geven. MRI zou, volgens de auteurs, de voorkeur moeten krijgen bij het beoordelen van lymfeklierstatus, omdat het de meest nauwkeurige non-invasieve methode is.

Twee kleine studies van matige kwaliteit beschrijven het gebruik van Fluor-2-deoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) als preoperatieve methode om metastasen op afstand op te sporen. In de studie van Suzuki et al. (2007) werd de validiteit van FDG-PET voor de preoperatieve evaluatie van endometriumcarcinoom geëvalueerd. ⁸⁶ In deze studie betreft het zowel primaire als gemetastaseerde laesies bij dertig patiënten (dertien patiënten met stadium I, vijf met stadium II, tien met stadium III en twee met stadium IV). De bevindingen met PDG-PET zijn vergeleken met die van CT en/of MRI en tevens met de resultaten van postoperatieve pathologische bevindingen.

Bij primaire laesies identificeert FDG-PET endometriumcarcinoom met een sensitiviteit van 96,7% versus 83,3% via CT/MRI. Echter, bij de evaluatie van de retroperitoneale lymfekliermetastasen is met behulp van FDG-PET in géén van de vijf gevallen een tumor (maximaal 0,6 cm in diameter) gedetecteerd. Wel is de specificiteit (100%) van FDG-PET bij primaire laesies hoger dan van CT/MRI (85,7%). Voor het detecteren van buitenbaarmoederlijke laesies (m.u.v. retroperitoneale lymfeklieren) is de sensitiviteit van FDG-PET 83,3%, en is daarmee superieur aan de sensitiviteit van CT/MRI (66,7%). Er is geen verschil in de specificiteit van beide technieken (beide 100%). Suzuki *et al.* concluderen dat FDG-PET een beperkte methode is, maar in combinatie met CT/MRI een goede aanvulling kan zijn, zeker als het gaat om buitenbaarmoederlijke laesies. ⁸⁶

Minder recent hebben Horowitz *et al.* (2004) in een prospectieve studie bij twintig patiënten (stadium II en III) met endometriumcarcinoom vóór chirurgische stadiëring gekeken naar de sensitiviteit en specificiteit

van FDG-PET voor het opsporen van pelviene en para-aortale lymfekliermetastasen. ⁴⁰ Een patiënt bleek ovariumcarcinoom te hebben en werd uitgesloten. Van de negentien patiënten met primair intra-uteriene tumoren was bij zestien patiënten (84%) sprake van een verhoogde FDG-opname. De sensitiviteit en specificiteit van FDG-PET is respectievelijk 60% en 98%, indien geanalyseerd werd per lymfeklierregio. Er zijn vergelijkbare resultaten voor gemiddelde sensitiviteit (67%) en specificiteit (94%) gevonden indien analyses per individuele patiënt worden uitgevoerd. De auteurs concluderen dat de sensitiviteit van de FDG-PET matig is en geen vervanging is voor lymfadenectomie, maar mogelijk zinvol kan zijn als lymfadenectomie niet mogelijk is. Microscopisch kleine metastasen kunnen niet worden gedetecteerd met behulp van PET.

Suzuki *et al.* (2007) en Horowitz *et al.* (2004) concluderen dat FDG-PET niet gebruikt kan worden als de enige methode om een patiënten met endometriumcarcinoom te controleren op metastasen op afstand. FDG-PET kan volgens de auteurs echter wel gebruikt worden als aanvullende methode als andere methoden geen uitsluitel kunnen geven. ^{86 40}

Conclusies:

Niveau 2	Het is aannemelijk dat van de beeldvormende technieken (MRI, CT-scan, PET-scan) de MRI de best voorspellende waarde heeft voor de detectie van lymfekliermetastasen (sensitiviteit 72%, specificiteit 97%). A2: Selman <i>et al.</i>, 2008 ⁸²
------------------------	--

Overwegingen:

De incidentie van lymfekliermetastasen bij het klinisch vroeg-stadium endometriumcarcinoom bedraagt ongeveer 5-9%. ^{20 48 11} Een dergelijk laag percentage lymfekliermetastasen leidt in de praktijk, gebruikmakend van de MRI ter detectie van lymfekliermetastasen, tot een onacceptabel lage positief voorspellende waarde van 56%.

Het beperken van pre-operatieve diagnostiek m.b.v. een MRI tot de zg. hoog-risico patiënten zou een overweging kunnen zijn (bij een prevalentie van 20% bedraagt de PVW 86%, NVW 93%). Echter, ook deze hoog-risico groep (diepe myometriuminvastie e/o slechte differentiatiegraad e/o, sereuze of clearcell histologie) laat zich pre-operatief niet altijd gemakkelijk identificeren. Daarnaast is de kans op extra-uteriene uitbreiding bij bijv. sereuze e/o clearcell histologie dermate groot (zie subhoofdstuk [Complete stadiëring of debulking](#)), dat hierbij onafhankelijk van de uitkomst van pre-operatieve diagnostiek, toch een complete stadiëring (incl. uitgebreide lymfkliersampling) wordt aanbevolen. Desalniettemin zou beeldvorming bij deze groep van patiënten wel kunnen leiden tot identificatie van suspecte lymfklieren die in dat geval, bij een lymfkliersampling, in ieder geval verwijderd moeten worden.

Diagnostische pathologie / cytologie

Aanbevelingen:

Pathologie / stadiëring

Voor het stellen van de diagnose endometriumcarcinoom is een histologische diagnose op endometriumweefsel onontbeerlijk. Het verkrijgen van endometriumweefsel voor diagnostiek gebeurt meestal poliklinisch m.b.v. een endometriumsamplingsysteem (Probetta, Pipelle, Vabra, Milex, zie [bijlage 21](#)). Bij bevestiging endometriumcarcinoom kan worden overwogen alsnog een hysteroscopie en/of gefractioneerde curettage te verrichten ter verdere stadiëring (wel/ geen cervixingroei) mits aan deze bevinding therapeutische consequenties worden gekoppeld. De sensitiviteit met betrekking tot cervixingroei is echter zeer matig (zie ook subparagraaf [Endocervicale ingroei](#)). Het pathologieverslag (zie [Pathologie resectiepreparaat en verslag](#)) van het endometriumbiopt of het curettement dient minimaal het tumortype en de differentiatiegraad aan te geven.

Preoperatieve beoordeling histologisch type

Er is relatief weinig (grootschalig) onderzoek gedaan naar het preoperatief bepalen van het histologisch type bij patiënten met een endometriumcarcinoom, met name naar de minder vaak voorkomende

histologische typen papillair sereus en clear cell endometriumcarcinoom. Dit heeft als gevolg dat reviews zijn gebaseerd op onderzoeken met een lager niveau van bewijs, onder andere door kleine onderzoekspopulaties en retrospectieve onderzoeksdesigns.

Preoperatief

Pre-operatief wordt de diagnose endometriumcarcinoom in de meest gevallen gebaseerd op een endometriumsampling (Pipelle), en in een aantal gevallen hysteroscopie met bipten en/of curettage. Deze technieken hebben een hoge sensitiviteit (99%) voor het herkennen van zg. 'hoog-risico' endometriumcarcinomen als groep wanneer daarbij ook de slecht gedifferentieerde endometrioid type endometriumcarcinomen worden meegenomen. ^{12 68} Het onderscheid tussen de drie hoog-risico tumorcategorieën afzonderlijk (sereus type, clearcell type, slecht gedifferentieerd endometrioid type) is beduidend minder accuraat. ¹² Mede ook omdat de afzonderlijke tumorcategorieën gemengd bij dezelfde patiënt kunnen voorkomen. bestaat er een hoog percentage fout-negatieve bevindingen op grond van bijvoorbeeld een endometriumsampling (Pipelle). Omgekeerd is de kans op een fout-positieve diagnose van een van de tumorcategorieën (diff-graad III, sereus e/o clearcell type) erg laag.

Perioperatief

Onderzoekers hebben diverse methoden (o.a. grove inspectie en/of 'frozen section') ontwikkeld om een endometriumcarcinoom perioperatief te onderzoeken en te bepalen of er een lymfadenectomie uitgevoerd moet worden. Hierbij wordt gebruikgemaakt van verschillende parameters, zoals omvang van het endometriumcarcinoom, diepte van de invasie of betrokkenheid van de cervix en lymfatische vasculaire ruimten. ⁵⁵

Voor de conclusies, aanbevelingen en overwegingen m.b.t. complete stadiëring en/of debulking bij ongunstige histologische types, zie hoofdstuk [Initiële behandeling](#).

Literatuurbespreking:

Classificatie:

- Endometrioid adenocarcinoom
- Mucineus adenocarcinoom
- Sereus adenocarcinoom
- Clearcell adenocarcinoom
- Samengesteld adenocarcinoom
- Plaveiselcel carcinoom
- Overgangsepitheel carcinoom
- Kleincellig carcinoom
- Ongedifferentieerd carcinoom

Adenocarcinoom van het endometrioide type is de meest frequente vorm (85%). Varianten van het endometrioide carcinoom zijn het endometrioide carcinoom met squameuze metaplasie (adenoacanthoom is een verouderde term), villoglandulair endometrioid adenocarcinoom, secretoir endometrioid adenocarcinoom en ciliair endometrioid adenocarcinoom. Het onderscheid in subtypen heeft geen prognostische betekenis maar zij moeten wel worden onderscheiden van sereus en clearcell adenocarcinoom. Omdat sereus en clear cell carcinoom geassocieerd zijn met een ongunstige prognose, is het van belang om dit type carcinoom te onderscheiden. Combinaties van endometrioid adenocarcinoom en andere typen adenocarcinoom maar vooral sereus type adenocarcinoom worden met enige regelmaat gezien. Als er een tweede component aanwezig is, dan moet deze in de conclusie genoemd worden. Gemengde tumoren waarin de sereuze component meer dan 25% van het tumorvolume inneemt gedragen zich klinisch als een sereus type carcinoom. [Clement PB, 2004] Er is een duidelijke trend waarneembaar (zeker in de VS) om iedere tumor met een sereuze component als sereus type adenocarcinoom te benaderen.

Gradering en invasiediepte

In het pathologieverslag moeten de volgende prognostische factoren worden genoemd: histologisch type, histologische graad, vaatinvase en invasiediepte (intramucosaal, binnenste helft, buitenste helft, door serosa), uitbreiding naar endocervix (oppervlakkig of invasie in myocervix), sneevlakken, metastasen. . Bij

lymfogene metastasen dient dit per klierstation te worden beschreven. Daarnaast zijn er een aantal optionele parameters. De aanwezigheid van lymfoïde infiltraten rondom lymfbanen (vascular invasion associated changes of VIAC) correleert sterk met lymfbaaninvasie door tumorcellen. Bij lymfklier metastasen kan de aan of afwezigheid van extra-nodale groei vermeld worden. (Uitbreiding naar de tubahoeken heeft geen directe invloed op het beleid. Toch kan het nuttig zijn om te weten of de tumor zich uitbreidt via het tubalumen bij de interpretatie van de klinische presentatie met tumoren in de ovaria met als vraagstelling, dubbeltumor of metastase?

Ad ingroei in de endocervix Als praktische benadering bij beoordeling ingroei in de endocervix: beoordeel een coupe van de isthmus; indien deze tumor-positief is: beoordeel of er endocervicale buizen aanwezig zijn naas de uitbreiding van het endometriumcarcinoom. Indien er in deze coupe van de isthmus endometriumcarcinoom en endocervical klierbuizen aanwezig zijn is er sprake van het endometriumcarcinoom in de endocervix; bij twijfel dienen coupes uit het endocervicale kanaal in de lengerichting genomen en beoordeeld te worden.

Ad invasiediepte: de overgang van endometrium naar myometrium is onscherp; cave overschatting van de aanwezigheid van invasie van het myometrium. De aanwezigheid van endometriumstroma (CD10-positief) rondom het als adenocarcinoom geduide epitheel sluit invasie in het myometrium uit. Een enkele keer is er sprake van multifocaal carcinoom in adenomyosehaarden, deze haarden tellen formeel niet mee bij het bepalen van de invasiediepte. Uiteraard dienen zij wel in het verslag te worden vermeld. De invasiediepte wordt gemeten als de afstand van de endo-myometriumovergang tot het diepste punt van invasie van de tumor; deze afstand wordt gerelateerd aan de dikte van het myometrium (d.w.z. de afstand van de endo-myometriumovergang tot de serosa), waarna een uitspraak gedaan kan worden of de tumor voorbij de helft van de dikte van het myometrium groeit (een criterium van belang voor evt. bestraling).

Ad histologische graad:

Graad I: 1-5% solide groei

Graad II: 5-50% solide groei

Graad III: >50% solide groei

Squameuze metaplasie en morula tellen niet mee bij de bepaling van het percentage solide groei. In geval van uitgesproken kernpolymorfie, niet passend bij de graad, een klasse opgraderen. Clearcell adenocarcinoom en sereus adenocarcinoom zijn per definitie graad III tumoren. [Clement PB, 2004] Het kan voorkomen dat het grootste tumorvolume zich in het curettement bevindt. In dat geval dient het curettement meegenomen te worden bij de beoordeling van de graad. Een klein resterend veldje graad II tumor in de uterus en een veel grotere massa graad I tumor (95%) in het curettement blijft een graad I tumor.

Differentiaaldiagnostische problemen:

Er zijn twee relatief frequente differentiaaldiagnostische problemen, die hier kort besproken worden:

1. Simultaan voorkomen van een endometriumcarcinoom en een ovariumcarcinoom: de differentiaaldiagnose is tussen twee primaire tumoren of een primaire tumor met een metastase. Indien het ovarium de enige tumorlocalisatie buiten het endometrium zonder tumorlocalisaties op het buitenoppervlak is en er sprake is van een stadium I endometriumcarcinoom met slechts oppervlakkige invasie in het myometrium zonder vaatinvase of uitbreiding in de tuba, hebben we vrijwel zeker te maken met een dubbeltumor. [Thunnissen FBJM, 2001]
2. Corporeel versus cervicaal adenocarcinoom: er is een overlap in histologische kenmerken tussen adenocarcinoom van de endocervix en adenocarcinoom van het endometrium. In de meeste gevallen kan op basis van klinische kenmerken (bevindingen bij echografie; colposcopische bevindingen) en histologische kenmerken (bijv. aan- of afwezigheid van een in situ component (CIN of hyperplasie)) het onderscheid goed gemaakt worden. Bij twijfel kan aanvullend de aanwezigheid van HPV worden getest: vrijwel alle endocervixcarcinomen bevatten HPV; endometriumcarcinomen bevatten vrijwel geen HPV (bij grote uitzondering is HPV aantoonbaar in de squameuze metaplasie). Immunohistochemie geeft geen absoluut onderscheid maar in het algemeen zijn endometriumcarcinomen CEA-negatief en brengen de goed gedifferentieerde tumoren de oestrogeen- en progesteronreceptor tot expressie. Adenocarcinomen van de cervix zijn deels CEA-positief en vaak Er- en Pr-negatief.

Verpleegkundige en ondersteunende zorg

Aanbevelingen:

Screening van psychosociale behoeften dient plaats te vinden. Zie richtlijn "[Detecteren behoefte psychosociale zorg](#)".

Inschakelen van psychosociale hulpverlener (zoals oncologisch of sociaal verpleegkundige, maatschappelijk werker, geestelijk verzorger, en op indicatie psycholoog, psychiater of seksuoloog) kan aangewezen zijn.

Wijs patiënte ook op het [programma "Herstel en Balans"](#), en op de mogelijkheid van lotgenotencontact en de patiëntenvereniging stichting [OLIJF](#) (zie [bijlage 22](#)).

Het is van belang duidelijk aan te geven wie het aanspreekpunt is en wie hoofdbehandelaar is in de verschillende trajecten van diagnostiek en behandeling.

Voorlichting en communicatie

Aanbevelingen:

Voorlichting

Patiënte wordt ingelicht over de aard en het doel van de voorgestelde onderzoeken en de voorgenomen behandeling. Zij wordt actief in het besluitvormingsproces betrokken en geeft toestemming tot de voorgenomen behandeling. Hierbij wordt waar nodig voldoende bedenktijd gegeven, en aandacht besteed aan het begrip van de informatie en gelegenheid om verdere toelichting te vragen. Indien voorhanden wordt schriftelijk voorlichtingsmateriaal meegegeven. De volgende folders kunnen hiervoor worden gebruikt:

- NVOG-voorlichtingsfolder [Baarmoederkanker](#).
- KWF-folder [Baarmoederkanker](#)
- KWF folder [seksualiteit en kanker](#)
- KWF folder [lymfoedeem](#)

Communicatie

Met patiënte (zie [bijlage 22](#))

- gaat de patiënte akkoord met de voorgestelde onderzoeken en behandeling?
- is er voldoende bedenktijd tussen diagnostiek en therapie?
- heeft patiënte de informatie begrepen?
- mogelijkheid van een erfelijke aandoening besproken? (zie [bijlage 18](#))

Intramuraal

- alle patiënten worden besproken in MDO en/of regionaal samenwerkingsverband
- eventueel multidisciplinair psychosociaal overleg bij psychosociale problemen of beperkte draagkracht

Transmuraal

- bericht aan huisarts over aard diagnose en de voorgenomen behandeling
- eventueel informatie vragen bij de huisarts over co-morbiditeit en psychosociaal draagvlak van de patiënte

Spreiding en concentratie, infrastructuur

Aanbevelingen:

Conform afspraken binnen het regionale samenwerkingsverband. Diagnostiek kan in principe plaatsvinden in elk basisziekenhuis met de faciliteiten voor een (poliklinische) curettage en PA-onderzoek. In principe functioneert ieder ziekenhuis binnen een regionaal samenwerkingsverband met reguliere patiëntenbesprekingen. Daarbij geldt dat iedere patiënte met prognostisch ongunstige factoren (differentiatiegraad III, sereuze / clear cell histologie, klinisch FIGO 2009-stadium II en hoger), of waarbij een complexe behandel situatie wordt vermoed, vooraf aan de behandeling binnen het regionale samenwerkingsverband dient te worden besproken of verwezen naar een tertiair centrum zie uitgebreider: 'Spreiding en concentratie' bij het [hoofdstuk behandeling](#).

Initiële behandeling

Aanbevelingen:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op het subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

De chirurgie vormt de basis van de behandeling van het endometriumcarcinoom. Hierbij wordt een abdominale uterusxectomie met bilaterale salpingo-oöfhorrectomie uitgevoerd. In ervaren handen is een laparoscopische benadering even effectief als de klassieke open procedure. (zie ook [bijlage 23](#) en [bijlage 24](#) voor overzicht van behandeling en zie [bijlage 25](#) voor radiotherapeutische behandeling)

Lymfadenectomie

Aanbevelingen:

Systematische lymfadenectomie verdient geen aanbeveling bij patiënten met endometrioid type endometriumcarcinoom zonder verdenking op tumorpositieve lymfklieren. Bij verdenking op tumorpositieve lymfklieren tijdens de chirurgie verdient het aanbeveling om deze te verwijderen.

Literatuurbespreking:

Uitgangsvraag:

Geeft lymfadenectomie bij patiënten met endometriumcarcinoom een betere (ziektevrije) overleving en/of betere kwaliteit van leven dan chirurgie zonder lymfadenectomie?

In 2008 en 2009 werden twee gerandomiseerde klinische studies gepubliceerd die de effecten op de overleving van standaard chirurgie plus lymfadenectomie onderzochten; de Astec trial en de Benedetti Panici et al studie. [9](#) [11](#) [48](#)

In de Astec trial werden 1408 patiënten gerandomiseerd, 704 kregen lymfadenectomie. De vijfjaars totale overleving was voor de standaard chirurgie groep 81% vs 80 %. In de lymfadenectomie groep; vijfjaars recidief vrije overleving resp. 79% vs 73%. [11](#) [48](#)

In de Benedetti Panici studie kregen 273 van 537 patiënten lymfadenectomie. Vijfjaars totale overleving was voor de standaard chirurgiegroep 90,0% vs 85,9 %. [9](#) In de lymfadenectomiegroep een vijfjaars ziektevrije overleving resp. 81,7 % vs 81,0%. Het verschil is beide studies niet significant. [9](#)

In beide studies werd in de lymfadenectomiegroep meer toxiciteit gezien. De toxiciteit was in de Astec studie laag en betrof m.n. lymfoedeem. [11](#) In de Benedetti Panici studie was het verschil zelfs significant ten nadele van lymfadenectomiegroep. [9](#)

Beide auteurs concluderen dat systematische pelvine lymfadenectomie geen voordeel biedt in totale en recidief vrije overleving bij patiënten met endometriumcarcinoom. [9](#) [11](#) Benedetti Panici concludeert dat lymfadenectomie leidt tot een betere chirurgische stadiëring, maar meer toxiciteit.

Overleving lymfadenectomie versus geen lymfadenectomie

De recentste RCT (Astec trial, 2009) naar de effecten op overleving van standaardchirurgie versus standaardchirurgie plus lymfadenectomie is uitgevoerd bij patiënten met endometriumcarcinoom (histologisch aangetoond) waarvan preoperatief werd gedacht dat het carcinoom zich beperkte tot de corpus. In totaal werden 1.408 patiënten willekeurig toegewezen aan de standaardchirurgiegroep (n=704) en de lymfadenectomiegroep (n=704).

Standaardchirurgie in deze trial bestond uit abdominale hysterectomie met bilaterale salpingo-oöfhorrectomie, peritoneale spoeling en palpatie van para-aortale lymfeklieren met verwijdering van verdachte lymfeklieren. Daarnaast werden in de groep met standaardchirurgie plus lymfadenectomie op systematische wijze de iliacale en obturator lymfeklieren verwijderd. Na operatie werden de patiënten met intermediate en hoogrisico vroegstadium kanker en degenen met positieve lymfeklieren uit beide groepen gerandomiseerd tot wel of geen adjuvante radiotherapie. Dit werd gedaan om bias door verschillen in postoperatieve behandeling te voorkomen.

De pathologische bevindingen naar aanleiding van de operatie lieten zien dat 79% van de totale patiëntengroep een endometrioidcarcinoom had, 6% een adenocarcinoom (niet nader gespecificeerd), 2% een clear cell carcinoom, 4% een papillair sereus carcinoom, 4% een mixed epitheel carcinoom en 5% een carcinoom uit overige categorieën. In totaal had 13% van de patiënten FIGO (1988)-stadium IA; 42% IB; 24% IC; 5% IIA; 8% IIB; 7% III/IV en was van 1% het FIGO-stadium onbekend. 32% van de patiënten had graad 1; 43% graad 2; 22% graad 3; bij 2% was dit niet van toepassing en van 1% onbekend. De vijfjaars totale overleving was voor de standaardchirurgiegroep 81% (95% CI 77%-85%) en voor de lymfadenectomiegroep 80% (95% CI 76%-84%). De vijfjaars recidiefvrije overleving was in de standaardchirurgiegroep hoger dan in de lymfadenectomiegroep, respectievelijk 79% (95% CI 75%-83%) versus 73% (95% CI 69%-77%). Het verschil was echter niet significant. Na correctie van preoperatieve histologische factoren van de totale overleving (hazard ratio 1,04; 95% CI 0,74-1,45; $p=0,83$) en recidiefvrije overleving (hazard ratio 1,25; 95% CI 0,93-1,66; $p=0,14$) leek er nog steeds een voordeel voor standaardchirurgie te zijn.

Daarnaast is het relatieve effect bepaald van lymfadenectomie versus standaardchirurgie waarbij de patiënten zijn onderverdeeld in risicogroepen (laagrisico vroegstadium, intermediate, hoogrisico vroegstadium en vergevorderd stadium). Ook bij deze classificatie was er geen bewijs voor een behandelingseffect van lymfadenectomie versus standaardchirurgie (totale overleving $p=0,55$; recidiefvrije overleving $p=0,35$).

De morbiditeit was in het algemeen laag, maar in de lymfadenectomiegroep was een substantiële toename in incidentie van lymfoedeem (matig tot ernstig) te zien in vergelijking met de groep standaardchirurgie. Een beperking van deze trial is dat de lymfadenectomie niet uitgebreid beschreven was in het protocol, en niet alle pelviene en para-aortale klieren betrof. Een meer uitgebreide lymfadenectomie zou tot een toename van behandelingsgerelateerde morbiditeit en mortaliteit kunnen leiden.

De auteurs van dit artikel concluderen dat er geen voordeel is in totale overleving en recidiefvrije overleving voor pelviene lymfadenectomie. Pelviene lymfadenectomie kan niet worden aanbevolen als een routineprocedure voor de behandeling van patiënten met vroegstadium endometriumcarcinoom.

Benedetti Panici et al. rapporteerden soortgelijke resultaten in hun RCT.⁹ Patiënten met een preoperatief FIGO(1988)-stadium I endometrioid of adenosquameus endometriumcarcinoom werden willekeurig aan het einde van endoperitoneale chirurgie in twee groepen verdeeld: 1) systematische pelviene lymfadenectomie ($n=273$) en 2) geen lymfadenectomie ($n=264$). Beide groepen ondergingen een hysterectomie met bilaterale salpingo-oophorectomie. Bij de groep waar pelviene lymfadenectomie werd uitgevoerd, werden de volgende lymfeklieren verwijderd: externe iliacale lymfeklieren, superficiële obturator klieren inclusief interiliacale lymfeklieren. De lymfadenectomie werd afgesloten met het verwijderen van de lymfeklieren die gelokaliseerd zijn boven en lateraal aan de 'common iliac lymph nodes'. Patiënten met FIGO(1988)-stadium IB graad 1 werden uitgesloten van deelname.

Van de 537 patiënten bleken 23 patiënten tijdens de operatie niet geschikt voor inclusie, omdat deze een ander histologisch type hadden, stadium IA, of stadium IB graad 1. De pathologische bevindingen van de 514 geschikte patiënten lieten zien dat 2% van de patiënten FIGO-stadium IA had; 38% IB; 36% IC; 4% IIA; 5% IIB; 5% IIIA; 8% IIIC; 1% IVB, van 2% was het FIGO-stadium niet bekend. 7% van de patiënten had graad 1; 58% graad 2; 33% graad 3 en van 2% was dit onbekend.

De vijfjaars totale overleving was in de lymfadenectomiegroep lager dan in de groep zonder lymfadenectomie (85,9% versus 90,0%), maar het verschil tussen beide groepen was niet significant (hazard ratio 1,16; 95% CI 0,67-2,02; $p=0,59$). De vijfjaars ziektevrije overleving was in de lymfadenectomiegroep vergelijkbaar met de vijfjaars ziektevrije overleving in de groep zonder lymfadenectomie, respectievelijk 81,0% en 81,7% (verschil tussen beide groepen hazard ratio 1,20; 95% CI 0,75-1,91; $p=0,41$).

Zowel vroege als late postoperatieve complicaties kwamen significant vaker voor bij patiënten bij wie lymfadenectomie was uitgevoerd (81 patiënten in de lymfadenectomiegroep en 34 patiënten in de groep zonder lymfadenectomie, $p=0,001$).

Chirurgie met pelviene systematische lymfadenectomie leidde tot een betere chirurgische stadiëring, omdat in de lymfadenectomiegroep significant meer patiënten werden gevonden met lymfekliermetastasen dan in de groep zonder lymfadenectomie (13,3% vs. 3,2%; verschil=10,1%; 95% CI=5,3%-14,9%; $p<0,001$). In de lymfadenectomiegroep werd circa 10% van de patiënten na operatie als FIGO IIIC gestadieerd.

Twee beperkingen van deze trial zijn dat de lymfadenectomie niet systematisch para-aortale lymfeklieren includeerde en dat er geen strikte criteria waren voor het toepassen van adjuvante therapieën. De auteurs van het artikel merken hierbij op dat tijdens de trial twee RCT's zijn verschenen die lieten zien dat adjuvante therapie niet geassocieerd was met overleving, waardoor het effect van adjuvante radiotherapie op de primaire uitkomstmaat van deze trial (totale overleving) een beperkt effect zal hebben.

De auteurs concluderen dat systematische pelviene lymfadenectomie wel leidt tot een betere chirurgische

stadiëring, maar niet tot een betere ziektevrije of totale overleving.

Lymfadenectomie en kwaliteit van leven

Er zijn geen publicaties gevonden die met betrekking tot lymfadenectomie kwaliteit van leven hebben gemeten met behulp van generieke of ziektespecifieke kwaliteit van levensvragenlijsten.

Conclusies:

<u>Niveau 1</u>	Het is aangetoond dat pelviene lymphadenectomie niet bijdraagt aan de verbetering van de overleving van de patiënten. Het leidt wel tot verhoging van toxiciteit in de vorm van lymphoedeem. A2: Kitchener H, 2009 ⁴⁸; A2: Benedetti P, 2008 ⁹
-----------------	--

Overwegingen:

Lymphadenectomie is geïndiceerd als het consequenties heeft voor adjuvante behandeling, omdat het tot betere chirurgische stadiëring leidt. Deze adjuvante behandeling wordt in Nederland voorlopig alleen in studieverband gegeven. Ten aanzien van de paraaortale lymfklierdissectie zijn voorts nog geen prospectieve data voorhanden die deze ingreep routinematig rechtvaardigen.

Complete stadiëring of debulking

Aanbevelingen:

Klinisch vroeg-stadium sereus e/o clearcell carcinoom van het endometrium

De commissie adviseert om bij patiënten bij wie preoperatief een klinisch vroeg-stadium sereus en/of clearcell endometriumcarcinoom wordt gediagnosticeerd, een complete stadiëring te verrichten, zoals gebruikelijk bij het klinisch vroeg-stadium ovariumcarcinoom (zie richtlijn "[Epitheliaal Ovariumcarcinoom](#)" of zie [bijlage 24](#)). Indien primair incompleet gestadieerd, luidt het advies restadiëren. (Bij een percentage van minimaal 25% sereus carcinoomcomponent wordt behandeld als zijnde een sereus endometriucarcinoom) Echter indien restadiëring niet kan worden verricht, of niet wenselijk wordt geacht, kan worden overwogen om, gezien de aanzienlijke kans op (micro)metastasen, patiënten aanvullend te behandelen als een FIGO-stadium 3 tumor (zie hoofdstuk [Adjuvante therapie](#)).

Voor definitie en beschrijving van het pathologisch onderzoek van de verschillende typen endometrium carcinoom zie hoofdstuk [Pathologie resectiepreparaat en verslag](#). Voor de informatie van de uitvoering van de stadiëring zie [bijlage 24](#).

Literatuurbespreking:

Uitgangsvraag:

Bij welk histologisch type van het endometriumcarcinoom is een complete stadiëring of debulking geïndiceerd?

Zijn deze patiëntengroepen pre- of perioperatief te bepalen?

Hoe uitgebreid moet de complete stadiëring of debulking zijn?

Heeft het wel of niet verrichten van een complete stadiëring of debulking gevolgen voor het toepassen en de keuze van adjuvante therapie?

Er is relatief weinig (grootschalig) onderzoek gedaan naar chirurgische stadiëring en debulking bij patiënten met de minder vaak voorkomende histologische typen papillair sereus en clear cell endometriumcarcinoom. Dit heeft als gevolg dat reviews zijn gebaseerd op onderzoeken met een lager niveau van bewijs, onder andere door kleine onderzoekspopulaties en retrospectieve onderzoeksdesigns.

Klinisch vroeg stadium

Uit de reviews kan geconcludeerd worden dat complete chirurgische stadiëring is geïndiceerd bij patiënten met papillair sereus of clear cell endometriumcarcinoom. ^{3 12 55 68} De belangrijkste reden voor complete stadiëring is de grote kans op extra-uteriene uitbreiding van het carcinoom bij de histologische typen papillair sereus en clear cell endometriumcarcinoom. Onderzoeken hebben aangetoond dat extra-uteriene

uitbreiding voorkwam bij 37% tot 72% van deze patiënten. ^{3 12 68} Ook slecht gedifferentieerde endometrioïd type endometriumcarcinomen zijn gecorreleerd met een grote kans op extra-uteriene uitbreiding, met name lymfkliermetastasen. ⁵⁵

In de Amerikaanse ACOG-richtlijn wordt aanbevolen om bij de meeste patiënten met endometriumcarcinoom systematische chirurgische stadiëring uit te voeren, uitgezonderd jonge of perimenopausale vrouwen met stadium I endometrioïd adenocarcinoom met een atypische endometriale hyperplasie en patiënten met een hoger risico op mortaliteit als gevolg van comorbiditeit. ⁴ In de review van Look et al. wordt de richtlijn van de Society of Gynecologic Oncology (SGO) besproken. Deze richtlijn beveelt aan om chirurgische stadiëring uit te voeren bij patiënten met een hoogrisico-histologie (papillair sereus of clear cell endometriumcarcinoom), stadium II en III, diepe-myometriuminvasie, klinisch evidente extra-uteriene uitbreiding, verdachte lymfeklieren of cervicale ingroei. ⁵⁵

Klinisch gevorderd stadium

Uit de reviews van Boruta et al. en Olawaiye et al. kan geconcludeerd worden dat cytoreductieve chirurgie bij patiënten met een gevorderd stadium van respectievelijk papillair sereus en clear cell endometriumcarcinoom gecorreleerd is met een overlevingswinst en een langere duur tot het optreden van recidieven. ^{12 68} Hierbij is, net als bij het ovariumcarcinoom, het eindresultaat van de ingreep van groot belang. Er moet worden gestreefd naar liefst een complete (geen macroscopische rest), maar in ieder geval optimale (tumorresten <1cm) debulking.

Hoe uitgebreid moet de complete stadiëring of debulking zijn?

Een complete chirurgische stadiëring bij patiënten met een hoog-risico endometriumcarcinoom zou moeten bestaan uit een hysterectomie, bilaterale salpingo-oöphorectomie, pelviene en para-aortale lymfadenectomie, omentectomie, peritoneale cytologie en meerdere peritoneale biopsieën. ^{3 12 68} In de ACOG-richtlijn wordt aangegeven dat bij systematische chirurgische stadiëring een pelviene en para-aortale lymfadenectomie en volledige resectie van het carcinoom en eventuele metastasen uitgevoerd zouden moeten worden. ⁴ Bij gevorderd stadium moet worden gestreefd naar liefst een complete (geen macroscopische rest), maar in ieder geval optimale (tumorresten <1cm) debulking.

Heeft het wel of niet verrichten van een complete stadiëring of debulking gevolgen voor het toepassen en de keuze van adjuvante therapie?

Er is niet bewezen dat een complete stadiëring uiteindelijk leidt tot een verbeterde overleving. Het gegeven dat er een significant verschil bestaat in vijfjaarsoverleving tussen wel en niet compleet gestadieerde patiënten berust mogelijk deels op stadiummigratie. ³ Echter, het aantonen van extra-uteriene uitbreiding met behulp van chirurgische stadiëring levert een belangrijke bijdrage aan de keuze van adjuvante therapie. Als chirurgische stadiëring niet wordt uitgevoerd, bestaat de kans dat extra-uteriene uitbreiding van het endometriumcarcinoom niet gevonden wordt. Dit kan resulteren in het toepassen van inadequate adjuvante therapie en een gemiste kans om de overleving van patiënten te verbeteren of mogelijke overbehandeling met onnodige kosten en kans op morbiditeit. ^{3 55 68}

Sereus endometriumcarcinoom

Patiënten met stadium IA (FIGO 2009: stadium IA zonder myometriuminvasie) sereus endometriumcarcinoom zonder residuele uteriene afwijkingen na uitgebreide chirurgische stadiëring hebben een relatief gunstige prognose. In deze groep patiënten kan adjuvante therapie achterwege worden gelaten bij nauwlettende observatie. In alle andere stadia moet adjuvante chemotherapie en/of radiotherapie in overweging worden genomen. ¹² Bij een percentage van minimaal 25% sereus carcinoomcomponent wordt behandeld als zijnde een sereus endometriucarcinoom. ¹⁸

Clear cell endometriumcarcinoom

Wanneer patiënten met clear cell endometriumcarcinoom uitgebreid chirurgisch gestadieerd zijn en blijkt dat het carcinoom zich niet buiten de baarmoeder heeft uitgebreid, lijkt het nauwlettend volgen van de patiënten met eventuele conservatieve therapie een alternatief voor adjuvante chemotherapie of radiotherapie. ⁶⁸

Complicaties

Een mogelijk nadeel van complete stadiëring is de grotere kans op complicaties, met name als ook adjuvante radiotherapie wordt gegeven na de chirurgische stadiëring. Er is een risico van 7% tot 12% op ernstige enterale morbiditeit, wanneer radiotherapie wordt gegeven in het gebied waar de chirurgische stadiëring heeft plaatsgevonden. De potentiële morbiditeit kan worden beperkt wanneer de uitwendige radiotherapie alleen wordt gegeven aan patiënten met positieve lymfeklieren. ⁵⁵

Conclusies:

Niveau 2	Het is aannemelijk dat een complete stadiëring (zoals te doen gebruikelijk bij een klinisch vroeg-stadium ovariumcarcinoom) bij patiënten met een klinisch vroeg stadium sereus of clearcell carcinoom van het endometrium, als gevolg van de grote kans op (occulte) extra-uteriene uitbreiding, in een hoog percentage (37-73%) resulteert in een hoger FIGO-stadium. Niveau 2; Alobaid A, 2006; Boruta DM, 2009; Olawaiye AB, 2009 3 12 68
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat adjuvante chemotherapie bij patiënten met een compleet gestadieerd FIGO-stadium I sereus endometriumcarcinoom leidt tot een verbeterde overleving. Voor clearcell carcinoom zijn op dit moment onvoldoende data voorhanden. Niveau 3 Boruta DM, 2009; Olawaiye AB, 2009 12 68

Overwegingen:

Kenmerken van een hoog-risico endometriumcarcinoom zijn o.a. differentiatiegraad 3, hoger stadium, en ongunstige histologische subtypen zoals sereus en clearcellcarcinoom.

Het pre-operatief identificeren van deze hoog-risico patiënten met een endometriumsampling blijkt zeer sensitief te zijn (zie hoofdstuk [Preoperatieve beoordeling histologisch type](#)). Het pre-operatief onderscheiden van de diverse hoog-risico tumorcategorieën (sereus carcinoom, clearcell carcinoom, en graad III endometrioid-type endometriumcarcinoom) is weliswaar minder accuraat, maar in de praktijk minder van belang.

Het formuleren van een evidence-based behandelingsschema voor patiënten met een hoog-risico endometriumcarcinoom is moeilijk omdat adequate gerandomiseerde studies ontbreken. De meeste data zijn daarom afkomstig uit, vaak kleine, retrospectieve studies.

Sereus endometriumcarcinoom

Gezien het agressieve karakter van dit type endometriumcarcinoom, met een grote kans op extra-uteriene ziekte ook bij klinisch vroege stadia, is een complete (her)stadiëring bij deze patiëntengroep aan te bevelen. Zo wordt de relatief grote groep van patiënten met een gevorderd stadium geïdentificeerd. Een belangrijke vraag is of een adequate chirurgische stadiëring tevens van belang is voor de beslissing tot en de keuze van adjuvante therapie. De schaars beschikbare data zijn afkomstig uit retrospectieve en enkele prospectieve cohortstudies. [13](#) [24](#) [25](#) [26](#) [35](#) [36](#) [41](#) [44](#) [54](#) [83](#) Daaruit zou afgeleid kunnen worden dat adjuvante chemotherapie gecorreleerd lijkt te zijn met een verbeterde overleving. Echter, de resultaten zijn niet geheel eenduidig en niet goed met elkaar te vergelijken als gevolg van de vele variabelen (duur follow-up, uitgebreidheid van chirurgische stadiëring, wel of geen adjuvante radiotherapie). Met name bij het FIGO(1988)-stadium IA worden wisselende resultaten verkregen. In twee studies werden, na een complete stadiëring, geen recidieven geconstateerd (n=5 resp. 4). [35](#) [54](#) Een derde studie echter stelt dat deze gunstige prognose alleen geldt voor patiënten bij wie in de uterus (na eerdere bipten e/o curettage) geen resttumor meer wordt teruggevonden (n=9). [44](#) Wanneer nog wel resttumor aanwezig is, ontwikkelden zes van de veertien patiënten (43%) recidief binnen drie jaar. In een vierde studie ontwikkelden drie van de negentien patiënten (16%) een recidief na een mediane follow-up van 37 maanden. [26](#) Met betrekking tot de betekenis van adjuvante radiotherapie kan voor deze categorie van tumoren eenzelfde discussie worden gevoerd. Het primaire doel van radiotherapie is reductie van de kans op een lokaal en/of regionaal recidief. Het is niet aangetoond dat adjuvante radiotherapie effect heeft op de overleving.

Voor het gevorderd stadium sereus carcinoom van het endometrium is de literatuur nog schaarser. In analogie aan het vroeg-stadium wordt ook voor het gevorderd stadium vaak een vergelijkbare therapie geadviseerd zoals te doen gebruikelijk bij het ovariumcarcinoom.

Clearcell carcinoom van het endometrium

Tot nu toe zijn er geen prospectieve gerandomiseerde data voor handen voor het bepalen van het beleid bij clearcell carcinoom van het endometrium. Er lijkt op grond van retrospectieve data wel voldoende

argumenten te vinden om bij patiënten met een clear cell carcinoom analoog aan het sereuze carcinoom van het endometrium een stadiering te verrichten en adjuvante chemotherapie te geven, bij voorkeur in trial verband. ⁶⁸

Graad III endometriumcarcinoom

Ook bij de slecht gedifferentieerde endometrioid type tumoren bestaat bij het klinisch vroeg stadium een reële kans op extra-uteriene ziekten (18% pelviene en 11% para-aortale lymfkliermetastasen). ²⁰ Literatuur met betrekking tot adjuvante chemotherapie bij deze categorie is wederom erg summier.

Adjuvante therapie

Aanbevelingen:

(zie ook [bijlage 23](#) voor overzicht van initiële en adjuvante behandeling)

N.B. In het literatuuroverzicht en de samenvatting wordt de FIGO-stadiëring van 1988 aangehouden, omdat deze in alle onderzoeken gebruikt is. Bij de eindconclusies en aanbevelingen wordt naast FIGO 1988 ook de aangepaste stadiëring van 2009 erbij gegeven. ⁷¹

Adjuvante radiotherapie

Voor patiënten met laag stadium (FIGO 1988 stadium I-IIA; FIGO 2009 stadium I) endometriumcarcinoom (EC) met laag of laag-intermediair risicoprofiel is chirurgie afdoende behandeling, en is adjuvante radiotherapie niet geïndiceerd.

Voor patiënten met laag stadium (FIGO 1988 stadium I-IIA; FIGO 2008 stadium I) endometriumcarcinoom (EC) met hoog-intermediair risicoprofiel wordt adjuvante radiotherapie geadviseerd om de kans op locoregionaal recidief te minimaliseren. Hierbij heeft vaginale brachytherapie de voorkeur boven uitwendige radiotherapie.

Voor patiënten met stadium I (FIGO 1988 stadium I-IIA; FIGO 2008 stadium I) met hoog risicoprofiel, stadium II (FIGO 1988 stadium IIB; FIGO 2008 stadium II) en stadium III wordt adjuvante uitwendige radiotherapie geadviseerd om de kans op locoregionaal recidief te minimaliseren. Hierbij kan adjuvante chemotherapie worden overwogen (zie hieronder).

Adjuvante hormonale therapie

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

Adjuvante chemotherapie

Voor patiënten met **laag stadium** (FIGO 1988 stadium I-IIA; FIGO 2008 stadium I) en **laag-intermediair of hoog-intermediair risicoprofiel** is er geen plaats voor adjuvante chemotherapie.

Voor patiënten met **stadium I** (FIGO 1988 stadium I-IIA; FIGO 2008 stadium I) met **hoog risicoprofiel, en stadium II** (FIGO 1988 stadium IIB; FIGO 2008 stadium II) is er mogelijk plaats voor adjuvante chemotherapie; het kan worden overwogen zowel chemotherapie als radiotherapie te geven. Voor het **sereus carcinoom stadium I-II** kan adjuvante chemotherapie worden overwogen.

Als adjuvante behandeling van **stadium III** dient adjuvante chemotherapie te worden overwogen; hierbij kan ook worden overwogen chemotherapie te combineren met radiotherapie.

Bij **stadium III sereus carcinoom en stadium III-IV met resttumor** (< 2 cm) is chemotherapie aan te bevelen; evt. kan radiotherapie overwogen worden bij een irradicale resectie.

De werkgroep is van mening dat bij **clear cell carcinoom stadium III** chemotherapie kan worden overwogen.

Literatuurbespreking:

Uitgangsvraag:

Voor welke patiënten met endometriumcarcinoom geeft adjuvante therapie een betere (ziektevrije) overleving en/of betere kwaliteit van leven dan chirurgie zonder adjuvante therapie?

De overall kwaliteit van de onderzoeken is goed. Er zijn vijf meta-analyses, waarvan twee over adjuvante hormonale therapie en drie over adjuvante radiotherapie, en twee systematische reviews over adjuvante radiotherapie. ^{11 23 32 50 51 56 61} In één review wordt ook een vergelijking gemaakt tussen adjuvante

radiotherapie en chemotherapie. ²³ Daarnaast zijn er zes RCT's geïnccludeerd die onderzoek hebben gedaan naar diverse vormen van adjuvante chemotherapie of chemotherapie versus adjuvante radiotherapie. ^{14 29 39 53 57 75 85} In een RCT is een vergelijking gemaakt tussen adjuvante uitwendige radiotherapie en vaginale brachytherapie. ^{66 67} Bij deze RCT's is blinding niet uitgevoerd (in een aantal gevallen was dit niet mogelijk, bijvoorbeeld wanneer een radiotherapie en chemotherapiebehandeling met elkaar worden vergeleken).

N.B. In het literatuuroverzicht en de samenvatting wordt de FIGO-stadiëring van 1988 aangehouden, omdat deze in alle onderzoeken gebruikt is. Bij de eindconclusies en aanbevelingen wordt naast FIGO 1988 ook de aangepaste stadiëring van 2009 erbij gegeven. ⁷¹

Gezien de gunstige prognose van FIGO 1988 stadium I-IIA (FIGO 2009 stadium I) endometriumcarcinoom in het algemeen, doch minder gunstige kenmerken van sommige kleine subgroepen, is het van belang (naast FIGO-stadiëring) het endometriumcarcinoom te onderscheiden in laag, laag-intermediar risico, hoog-intermediair risico en hoog-risico. Op grond van de biologische kenmerken worden endometriumcarcinomen veelal onderscheiden in zgn. type I en type II carcinomen. Type II tumoren zijn typisch hoog-risico endometriumcarcinomen

Risico	Omschrijving
Laagrisico	stadium I-IIA endometrioid type graad 1 of 2 geen invasie of oppervlakkige (<50%) myometriuminvasie
Laag-intermediar risico	stadium I-IIA endometrioid type leeftijd < 60 graad 1 of 2 met diepe (> 50%) myometriuminvasie of graad 3 zonder invasie of graad 3 met oppervlakkige (<50%) myometriuminvasie zonder lymfangio-invasieve groei
Hoog-intermediair risico	stadium I-IIA endometrioid type leeftijd ≥ 60 jaar graad 1 of 2 met diepe (> 50%) myometriuminvasie of graad 3 met oppervlakkige (<50%) myometriuminvasie (PORTEC criteria) ²¹ in de GOG#99 studie ⁴⁶ zijn vergelijkbare, doch iets andere criteria geformuleerd leeftijd ≥ 70 en 1 van de risicofactoren: • diepe invasie • graad 2-3 • lymfangio-invasieve groei of leeftijd ≥ 50 en 2 factoren of elke leeftijd en alle factoren
Hoog-risico	stadium I-IIA endometrioid type graad 3 met diepe (> 50%) myometriuminvasie stadium IIB of III endometrioid type stadium I-III non-endometrioid type endometriumcarcinoom (sereus of clear cell carcinoom)

N.B. Alle literatuur die hieronder bij 'radiotherapie' besproken wordt, omvat patiënten met laag-intermediair en hoog-intermediar risico endometriumcarcinoom. Onder 'chemotherapie' wordt ook literatuur besproken die hoog-risico endometriumcarcinoom betreft.

Radiotherapie

In de drie meta-analyses en twee systematische reviews over adjuvante radiotherapie bij patiënten met diverse stadia van het endometriumcarcinoom zijn dezelfde onderzoeken geïncludeerd, namelijk PORTEC, GOG99, de Noorse trial en een Argentijns onderzoek. ^{11 23 43 50 51 56} In de recentste meta-analyse van Blake et al. (2009) worden tevens de gepoolde resultaten van de ASTEC en EN.5 studies besproken. ¹¹ Zij hebben met behulp van deze recente resultaten van de meta-analyse van Kong et al. (2007) ge-updated. ^{50 51} Overigens hebben al deze meta-analyses gepubliceerde data gebruikt, er zijn geen meta-analyses van gepoolde originele data verricht.

Uit de meta-analyses en reviews kan geconcludeerd worden dat adjuvante radiotherapie de overall overleving niet verbetert van patiënten met laag-, intermediair- of hoog-intermediair-risico endometriumcarcinoom. Wel tonen de meta-analyses en reviews dat adjuvante radiotherapie de kans op locoregionaal recidief (met name vaginaal recidief) sterk vermindert: RR 0,28; 72% reductie van het risico op locoregionaal recidief. ^{43 50 51} De absolute vermindering is echter klein (6-10%). Uitwendige radiotherapie gaat gepaard met een risico van ongeveer 25% op (meest milde) langetermijn-complicaties, met name gastro-intestinale en urogenitale complicaties.

Uitwendige radiotherapie versus vaginale brachytherapie

In de gerandomiseerde PORTEC-2 studie is adjuvante uitwendige radiotherapie vergeleken met vaginale brachytherapie bij 427 patiënten met hoog-intermediair risico stadium I-IIA endometriumcarcinoom. ^{66 67} Deze RCT toonde lage kans op vaginaal recidief in beide armen (2% na vijf jaar) en ook geen verschil in overleving en ziektevrije overleving. De kans op gastro-intestinale toxiciteit was hoger in de uitwendige radiotherapiegroep, en de kwaliteit van leven was beter in de vaginale brachytherapiegroep.

Chemotherapie: chemotherapie versus radiotherapie; chemotherapie +/- radiotherapie

Cisplatine + doxorubicine (AP) versus cisplatine + doxorubicine + paclitaxel (TAP)

Homesley et al. (2009) hebben onderzoek gedaan naar adjuvante chemotherapie bij 552 patiënten met stadium III (88% van de patiënten) of stadium IV (12% van de patiënten) endometriumcarcinoom. ³⁹ Van deze patiënten waren er 270 gerandomiseerd in de cisplatine en doxorubicine (AP) groep en 282 in de cisplatine, doxorubicine en paclitaxel (TAP) groep. De patiënten hadden initiële chirurgie en volume-directed radiotherapie ondergaan (≤ 2 cm residuele tumor). De RCT toont aan dat toevoeging van paclitaxel aan cisplatine en doxorubicine ten opzichte van cisplatine en doxorubicine bij de behandeling van patiënten met stadium III of IV endometriumcarcinoom geen significante verbetering laat zien in de recidiefvrije overleving. Daarnaast resulteert de toevoeging van paclitaxel aan de chemotherapiebehandeling tot een verhoogde morbiditeit, zoals leukopenie, neutropenie, thrombocytopenie en anemie.

Radiotherapie versus radiotherapie en cisplatine + epirubicine + cyclofosfamide chemotherapie

In Finland hebben Kuoppala et al. (2008) een RCT uitgevoerd naar adjuvante therapie bij 156 patiënten met hoogrisico endometriumcarcinoom gebaseerd op chirurgische stadiering (FIGO stadium IA-B graad 3 of stadium IC-IIIA graad 1-3). ⁵³ Van deze patiënten kregen 72 patiënten adjuvante radiotherapie (2x 28 Gy in split-course schema met 3 weken interval) en 84 radiotherapie en chemotherapie (bestaande uit cisplatine, epirubicine en cyclofosfamide). De patiëntkarakteristieken in beide groepen waren vergelijkbaar. Bijna de helft van de deelnemende patiënten had FIGO-stadium IC (48%); overige stadia: IA-B, graad 3 (18%), IIA-B (22%) en IIIA (12%). Het toevoegen van chemotherapie aan de standaardbehandeling van chirurgie en radiotherapie resulteerde niet in een verbetering van de totale overleving in patiënten met hoogrisico endometriumcarcinoom. De ziektevrije overleving werd wel verlengd, patiënten overleden later doordat recidieven in een later stadium van de ziekte optraden. De combinatie van de radiotherapie met chemotherapie in dit onderzoek werd in het algemeen goed verdragen door de patiënten, maar het risico op ernstige intestinale complicaties nam toe (respectievelijk 2,7% in de radiotherapiegroep versus 9,5% in de radio- en chemotherapiegroep). ⁵³ Opgemerkt dient te worden dat dit een studie met zeer klein patiëntenaantal betrof en het radiotherapieschema tegenwoordig niet als standaard beschouwd wordt.

Radiotherapie versus cyclofosfamide + doxorubicine + cisplatine (CAP) chemotherapie

Susumu et al. (2008) hebben in Japan een RCT verricht om de meest optimale adjuvante therapie te bepalen voor patiënten met intermediair- en hoogrisico endometriumcarcinoom (FIGO IC-IIIC, $>50\%$ myometriuminvastie, leeftijd < 75 jr). In totaal werden er 385 patiënten geïncludeerd: 193 patiënten kregen radiotherapie en 192 patiënten ondergingen CAP chemotherapie bestaande uit een combinatie van cyclofosfamide, doxorubicine en cisplatine. ⁸⁵ Ruim 60% van de deelnemende patiënten had FIGO stadium IC (61%), 5% stadium IIA, 9% IIB, 13% IIA, $<1\%$ IIIB en 12% van de 39 patiënten had stadium IIIC

endometriumcarcinoom. De patiëntkarakteristieken in beide groepen waren vergelijkbaar. ⁸⁵ Susumu et al. concluderen dat adjuvante chemotherapie een goed alternatief kan zijn voor radiotherapie voor patiënten met intermediair- en hoogrisico endometriumcarcinoom. Zowel adjuvante gecombineerde CAP chemotherapie als radiotherapie resulteren in een goede prognose in patiënten met vroegstadium endometriumcarcinoom en meer dan 50% myometriuminvase. De prognose in een ongeplande subgroep van hoog- tot intermediairrisico (HIR) patiënten (1. patiënten met stadium IC endometriumcarcinoom >70 jaar of graad 3; 2. stadium II of IIIA (alleen positieve cytologie) patiënten met >50% myometriuminvase) was significant beter in de chemotherapiegroep vergeleken met de radiotherapiegroep. Bij patiënten met stadium IIIA of IIIC endometriumcarcinoom was de overleving in de chemotherapie en radiotherapie groep echter gelijk. De auteurs geven aan dat er additionele RCTs nodig zijn om een standaardsamenstelling van adjuvante chemotherapie te bepalen, zoals met anthracycline, taxane of platinum voor intermediair- of hoogrisico endometriumcarcinoom. ⁸⁵

Maggi et al (2006) hebben in Italië een RCT uitgevoerd met dezelfde vraagstelling (CAP chemotherapie versus radiotherapie) bij 345 patiënten. [Maggi R, 2006] Hierbij had 66% van de patiënten een stadium III endometriumcarcinoom. In deze trial waren overall en progressievrije overleving na vijf en zeven jaar identiek; Radiotherapie gaf uitstel van bekkenrecidief en chemotherapie uitstel van metastasen op afstand, doch het uiteindelijk resultaat was gelijk, hazard ratio van chemotherapie voor progressie/vrije overleving 0.92, voor overall overleving 1.04. ⁵⁷

Uit de systematische review van Deeks et al. (2007) blijkt dat adjuvante CAP chemotherapie niet in een verbetering van de totale overleving resulteert in vergelijking met adjuvante radiotherapie. ²³ In deze review zijn twee RCTs (één RCT was alleen beschikbaar als abstract) geïnccludeerd die de effectiviteit van adjuvante radiotherapie hebben vergeleken met CAP chemotherapie bij patiënten met intermediairrisico endometriumcarcinoom (stadia IC, II, IIIA, IIIC; graad 1-3) en hoog-risico endometriumcarcinoom (stadia IC, II (graad 3), III).

Radiotherapie versus doxorubicine + cisplatine (AP) chemotherapie bij stadium III-IV

endometriumcarcinoom Randall et al. (2006) hebben in een Amerikaanse RCT een groep van 202 patiënten die adjuvante radiotherapie kregen vergeleken met 194 patiënten die doxorubicine-cisplatine (AP) chemotherapie ondergingen. ⁷⁵ Deze patiënten hadden chirurgisch gestadieerd stadium III (73% van de patiënten) en IV (27% van de patiënten) endometriumcarcinoom en maximaal 2 cm postoperatieve residuele tumor. Bruner et al. (2007) hebben tevens in 80% van deze patiënten een uitgebreid kwaliteit van leven onderzoek uitgevoerd. ¹⁴

Uit deze onderzoeken blijkt dat patiënten behandeld met AP chemotherapie een significante verbetering in de overleving hadden in vergelijking met de patiënten die behandeld werden met radiotherapie. Maar de chemotherapiepatiënten hadden ook vaker en ernstigere bijwerkingen (waaronder klinisch significante perifere neuropathie). Er is verder onderzoek nodig om de efficiëntie en vermindering van de toxiciteit en bijwerkingen, die blijvende invloed kunnen hebben op de kwaliteit van leven, van de AP chemotherapiebehandeling verder te ontwikkelen.

Hormonale therapie

Gien et al. (2008) hebben een meta-analyse gepubliceerd over hormonale therapie bij patiënten met stadium I endometriumcarcinoom, welke tevens de basis is van de gelijknamige CCO-richtlijn. In totaal zijn er negen RCTs geïdentificeerd (waarvan er één geëxcludeerd is bij de analyses) en een eerder gepubliceerde meta-analyse van Martin-Hirsch et al. (2000) over adjuvante progestageentherapie bij endometriumcarcinoom. ^{32 61 98} De meta-analyse van Martin-Hirsch et al. is tevens samengevat in de evidencetabel. ⁶¹ Voor deze meta-analyse werden zeven RCT's geïdentificeerd, waarvan er zes zijn geïnccludeerd in de analyses (in totaal 4.351 patiënten). Drie RCT's waren uitgevoerd bij patiënten met stadium I endometriumcarcinoom en drie RCT's bij patiënten met een verdergevoerd ziektestadium. De resultaten van beide meta-analyses komen overeen. De kwaliteit van de geïnccludeerde RCT's was echter matig met kleine aantallen patiënten, en de meta-analyses zijn gebaseerd op studies waarbij veelal geen rekening gehouden is met de aanwezigheid van hormoonreceptorexpressie van de tumor. Ook kreeg een deel van de patiënten eveneens uitwendige radiotherapie.

Het beschikbare wetenschappelijke bewijs heeft geen positieve effecten kunnen aantonen van adjuvante hormonale therapie in patiënten met endometriumcarcinoom. Er is geen significante verbetering van de overleving bij patiënten die adjuvante hormonale therapie kregen in vergelijking met patiënten die geen adjuvante hormonale therapie hadden ondergaan. Daarom concluderen beide meta-analyses dat er geen aangetoonde waarde is van adjuvante hormonale therapie bij de behandeling van endometriumcarcinoom.

^{61 98}

Conclusies:

Niveau 1	Het is aangetoond dat adjuvante radiotherapie bij patiënten met laag-intermediairrisico en hoog-intermediair risico stadium I-IIA endometriumcarcinoom geen verbetering van de overleving geeft. Het is aannemelijk dat uitwendige radiotherapie bij patiënten met laagrisico endometriumcarcinoom een (klein) negatief effect op de overleving heeft. A1: Kong et al. 2007, A1: Blake et al. 2009, A1: Johnson et al. 2007, A2: Deeks et al. 2007 50 11 43 23
Niveau 1	Het is aangetoond dat adjuvante radiotherapie bij patiënten met laag-intermediairrisico en hoog-intermediair risico endometriumcarcinoom een vermindering van de kans op locoregionaal recidief geeft, met relatief risico van 0,28 (72% relatieve vermindering van het risico op recidief) en absolute vermindering 6-10%, met 25% (meest milde) gastro-intestinale en urogenitale toxiciteit. A1: Kong et al. 2007, A1: Blake et al. 2009; A1: Johnson et al. 2007, A2: Deeks et al. 2007 50 11 43 23
Niveau 2	Het is aannemelijk dat adjuvante vaginale brachytherapie bij patiënten met hoog-intermediairrisico endometriumcarcinoom even effectief is in het bereiken van lokale controle, terwijl de kans op toxiciteit lager is en de kwaliteit van leven beter dan met uitwendige radiotherapie A2: Nout et al. 2009, A2: Nout et al. 2010 66 67
Niveau 1	Het is niet aangetoond dat adjuvante hormonale therapie met progestagenen bij patiënten met stadium I endometriumcarcinoom een verbetering van de overleving geeft. A1: Gien et al. 2008, A1: Martin-Hirsch et al. 2000 32 61
Niveau 1	Het is aangetoond dat adjuvante chemotherapie met cyclofosamide + doxorubicine + cisplatine (CAP) bij patiënten met hoog-intermediair en hoog-risico endometriumcarcinoom geen verbetering van de overleving geeft in vergelijking met uitwendige radiotherapie. A2: Deeks et al. 2007, A2: Susumu et al. 2008; A2: Maggi et al. 2006 23 85 57
Niveau 2	Het is aannemelijk dat adjuvante chemotherapie met doxorubicine + cisplatine (AP) bij patiënten met stadium III-IV (residuale ziekte < 2 cm) in vergelijking met totale buikbestraling een verbeterde overleving geeft, echter met aanzienlijk risico op toxiciteit (graad 3-4 hematologisch 88 vs 14%; graad 3-4 gastro-intestinaal 13 vs 20%, en graad 3-4 neurologisch 7% vs <1%). A2: Randall et al. 2006 75
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de combinatie van adjuvante chemotherapie en radiotherapie voor hoog-intermediair en hoog-risico endometriumcarcinoom een verbetering van de progressie-vrije overleving geeft A2/B: Hogberg et al. 2007, C: Greven et al. 2006 38 34
Niveau 3	Er zijn beperkte aanwijzingen dat adjuvante chemotherapie bij patiënten met een compleet gestadieerd FIGO-stadium I sereus endometriumcarcinoom leidt tot een verbeterde overleving. B: Boruta et al., 2009; B: Olawaiye et al., 2009 12 68
Niveau 4	De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een compleet gestadieerd FIGO I en II clearcellcarcinoom er onvoldoende aanwijzingen zijn dat adjuvante chemotherapie bijdraagt aan een verbeterde overleving. B: Boruta et al., 2009; B: Olawaiye et al., 2009 12 68

Overwegingen:Chemotherapie en radiotherapie

De NSGO-EORTC-trial die uitwendige radiotherapie versus radiotherapie en chemotherapie (verschillende combinaties, meest cisplatine en doxorubicine) vergeleek is tot nu toe alleen als abstract gepubliceerd. In deze RCT werd bij 382 patiënten met hoog-intermediair of hoog-risico endometriumcarcinoom een 7% hogere vijfjaars progressievrije overleving aangetoond voor de combinatie van chemotherapie en radiotherapie t.o.v. radiotherapie alleen; echter was er geen statistisch significant verschil in overall vijfjaars overleving. [Hogberg T, 2007] Een fase II studie van de RTOG bij 46 patiënten met hoog-risico stadium I-II en stadium III endometriumcarcinoom waarbij twee kuren cisplatine tijdens de radiotherapie werden gegeven, en vier kuren cisplatine en paclitaxel na de radiotherapie, suggereerde effectiviteit van deze combinatietherapie, met vierjaars overall en ziektevrije overleving van 85% en 81%. In stadium I en II waren er geen bekkenrecidieven. Er was 16% graad 3 en 5% graad 4 toxiciteit. ³⁴

Radiotherapie

Adviezen voor adjuvante therapie na chirurgie zijn gericht op het minimaliseren van de kans op locoregionaal (vagina en bekken) recidief en op metastasen op afstand, en op maximaliseren van de kans op overleving, waarbij een afweging van de winst en de toxiciteit van de behandeling gemaakt moet worden.

De overgrote meerderheid van patiënten met endometriumcarcinoom (EC) heeft een laag stadium (stadium I) en **laag tot laag-intermediair risico EC**. Traditioneel is ook bij deze groep veel gebruikgemaakt van radiotherapie; het is echter aangetoond dat dit niet van waarde is omdat de absolute verlaging van de recidiefkans gering is, terwijl uitwendige radiotherapie een negatief effect op de kwaliteit van leven kan hebben. ^{11 50 43 51} Voor deze groep is chirurgie afdoende behandeling en is er geen indicatie voor radiotherapie. ^{60 76}

Voor **hoog-intermediair risico EC** is aangetoond dat adjuvante radiotherapie geen invloed heeft op de overleving, maar de kans op locoregionaal recidief vermindert (OR 0.28). ^{11 50 43 51} Het is aannemelijk dat vaginale brachytherapie even effectief is t.a.v. de kans op vaginaal recidief, met minder bijwerkingen en betere kwaliteit van leven. ^{66 67}

Voor **hoog-risico stadium I, stadium II en stadium III EC** is uitwendige radiotherapie nog steeds standaard adjuvante behandeling. In een meta-analyse wordt overlevingsvoordeel gesuggereerd, alhoewel dit niet in een specifieke RCT is aangetoond. [Johnson N, 2007] Er zijn aanwijzingen dat uitwendige radiotherapie zowel voordeel t.a.v. locoregionale controle als t.a.v. overleving heeft. ^{49 59 99} Er zijn aanwijzingen dat combinatie van uitwendige radiotherapie met adjuvante chemotherapie een verbetering van de progressievrije overleving geeft. ^{38 34 80} In aantal huidige RCT wordt de rol van adjuvante chemotherapie met uitwendige (PORTEC-3) of inwendige radiotherapie (bij hoog-intermediair risico, GOG#249) versus alleen uitwendige radiotherapie onderzocht.

Voor **stadium IVB EC** is er gezien de uitbreiding van de ziekte geen plaats voor radiotherapie in de adjuvante setting.

Hormonale therapie

Het is niet aangetoond dat adjuvante hormonale therapie met progestagenen een verbetering geeft van de overleving of ziektevrije overleving bij stadium I of hoger stadium EC. Er is daarom geen plaats voor hormonale therapie in de adjuvante setting.

Chemotherapie

Het is aannemelijk dat adjuvante chemotherapie met doxorubicine en cisplatine bij patiënten met **stadium III-IV EC** of met **resttumor** (< 2 cm) na chirurgie (in feite geen echte adjuvante situatie) een betere overleving geeft dan totale buikbestraling. Met name de kans op neurotoxiciteit en de nog forse recidiefkans maakt dat er veel ruimte is voor onderzoek naar meer effectieve chemotherapie en combinatiebehandelingen. ⁷⁵ Totale buikbestraling geeft geen adequate dosis voor residuale ziekte, geeft veel toxiciteit en wordt in Nederland niet toegepast. Voor adjuvante behandeling van **hoog-risico stadium I-II EC** is het aannemelijk dat vijf kuren CAP chemotherapie even effectief is als uitwendige radiotherapie; er zijn geen verschillen in overleving gevonden in twee RCT's. ^{85 57} Er zijn aanwijzingen dat de combinatie van chemotherapie met radiotherapie verbetering van de ziektevrije overleving geeft t.o.v. radiotherapie alleen. ^{38 34 80 76}

Specifiek voor het **sereus cell carcinoom** (deze categorie valt onder hoog-risico EC) zijn er aanwijzingen dat adjuvante chemotherapie leidt tot een verbeterde overleving, alhoewel voor de 20% patiënten met sereus EC in de GOG#122 trial en de NSGO trial geen winst van adjuvant chemotherapie werd gevonden. ^{12 68 75 38} In een gecombineerde analyse van GOG trials werd echter geen verschil in respons

gevonden voor sereus cell ten opzichte van endometrioid carcinoom. ⁶²

Voor het stadium I of II clearcell carcinoom (eveneens hoog-risico EC) zijn er onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over het effect van chemotherapie op de ziektevrije overleving en overleving

Alhoewel in de gerandomiseerde studies AP of CAP chemotherapie gegeven is, wordt in de klinische praktijk de combinatie van **carboplatin en paclitaxel** weltoegepast gezien het gunstiger toxiciteitsprofiel en het feit dat het poliklinisch gegeven kan worden. Meerdere fase 2 studies hebben een minstens even grote effectiviteit t.o.v. AP of CAP getoond. De komende jaren worden de resultaten in de adjuvante setting verwacht.

Systemische therapie

Aanbevelingen:

Voor palliatieve systemische therapie

Indicatie palliatieve systemische therapie

Systemische therapie is te overwegen als behandeling van een recidief, locally advanced of gemetastaseerd endometriumcarcinoom als de lokale therapeutische opties uitgeput zijn.

Palliatieve hormonale therapie

Hormonale therapie heeft de voorkeur voor patiënten met een goed gedifferentieerde tumor en tumoren met een positieve progesteronreceptor.

Palliatieve chemotherapie

Palliatieve chemotherapie met doxorubicine en cisplatin, eventueel aangevuld met paclitaxel, verdient aanbeveling bij patiënten in goede conditie met een indicatie voor systemische therapie, na falen of geen indicatie hormonale therapie. Bij patiënten in minder goede conditie is palliatieve chemotherapie met carboplatin-paclitaxel te overwegen. Het heeft de voorkeur om patiënten met een sereus (papillair) endometriumcarcinoom met een indicatie voor systemische therapie te behandelen met voor het ovariumcarcinoom vigerende chemotherapie.

Literatuurbespreking:

Uitgangsvraag:

Bij welke patiënten met een recidief, locally advanced of gemetastaseerd endometriumcarcinoom is systemische therapie geïndiceerd voor een betere overleving en/of kwaliteit van leven?

Welke systemische therapie heeft op welk moment in de behandeling de voorkeur?

Doxorubicine versus doxorubicine + cisplatine

Thigpen et al. (2004) tonen in een RCT aan dat toevoeging van cisplatine aan doxorubicine ten opzichte van alleen doxorubicine bij de behandeling van gevorderd (stadium III en IV) of terugkerend endometriumcarcinoom een significante verbetering laat zien in respons en ziektevrije overleving. ⁸⁸ Er is geen verschil in totale overleving en de combinatie van doxorubicine en cisplatine leidt tot meer bijwerkingen.

Bijna de helft van de deelnemende patiënten had een endometrioid celtype (48%). De overige celtypen waren: sereus (16%), adenosquameus (15%), adenocarcinoom niet gespecificeerd (11%), clear cell (6%) en een kleine groep patiënten had een overig celtype (5%). Patiënten ouder dan 65 jaar en/of patiënten die radiotherapie kregen vóór deelname aan de studie werden behandeld met doxorubicine. Hetzelfde gold voor patiënten met een leverfunctiestoornis (bilirubine tussen 1.1 en 3.0 mg/100 ml). ⁷²

Een andere RCT heeft eveneens gekeken naar het effect van toevoeging van cisplatine aan behandeling met doxorubicine versus behandeling met alleen doxorubicine. ¹ Vergelijkbaar met Thigpen et al. resulteerde ook hier de combinatiebehandeling in meer bijwerkingen, in het bijzonder hematologische en gastro-intestinale bijwerkingen. De ernst en mate van deze bijwerkingen lijken echter wel acceptabel te zijn in vergelijking met eerdere studies. De combinatiebehandeling resulteerde in een significant hoger responspercentage, maar gaf slechts een matig voordeel in overleving bij patiënten met een goede performansstatus. De World Health Organization (WHO) performansstatus was een statistisch significante prognostische factor voor overleving.

Het merendeel van de patiënten had al een operatie ondergaan (151/177). Ongeveer de helft van de patiënten was al behandeld met radiotherapie (88/177), slechts één patiënt had eerder chemotherapie gekregen, en ruim een op de vijf kreeg voorafgaand aan de behandeling hormoontherapie (40/177). De ziektegraad op het moment van registratie (n=177) was: primaire tumor (n=4), 'locoregionaal recurrent' (n=19), metastasen (n=77), 'primary not excised' metastasen (n=46) en onbekend (n=7). De verdeling van het type ziekte (advanced primary of recurrent) was in beide behandelingsarmen gelijk, waardoor er logischerwijs geen correlatie was tussen de aard van de ziekte en de respons. Het voorafgaan van radiotherapie en hormoontherapie aan de behandeling had in beide groepen geen invloed op de respons. Ook waren er tussen beide behandelingen geen grote verschillen in respons tussen diverse tumorsites. ⁷⁹

Bovengenoemde onderzoeken zijn eveneens opgenomen in de systematische review van Carey et al. uit 2006 en Polyzos et al uit 2006. ^{15 73} Deze reviews bevatten geen andere studies die deze specifieke vergelijking hebben gemaakt.

Doxorubicine + cisplatine: standard time versus circadian time

Gallion et al. (2003) hebben bij patiënten met histologisch gedocumenteerd stadium III of IV of recidief endometriumcarcinoom met een lage prognose op genezing met enkel radiotherapie of chirurgie gekeken of er bij therapie met doxorubicine plus cisplatine een verschil is tussen toediening volgens een 'circadian' tijdschema (CT) of een standaardtijdschema (ST). ³¹ Toediening volgens het CT-tijdschema leverde geen verbeteringen in response rate, ziektevrije overleving of de totale overleving op. ⁵

Doxorubicine + cisplatine versus doxorubicine + cisplatine plus paclitaxel en filgrastim

In een RCT van Fleming et al. (2004) is gekeken of toevoeging van paclitaxel en filgrastim (TAP) aan een regime van doxorubicine en cisplatine (AP) tot een betere overleving leidt onder patiënten met stadium III of IV of patiënten met een recidief endometriumcarcinoom. ²⁸ Het gebruik van TAP resulteerde in een verbetering van response rate, ziektevrije overleving en totale overleving in vergelijking met AP. Er was echter een verhoogd risico op perifere neuropathie bij gebruik van TAP. Zowel graad 2 als graad 3 neurotoxiciteit kunnen aanzienlijk bijdragen aan een minder goede kwaliteit van leven. Bij 40% van de patiënten die TAP kreeg was sprake van graad 2 of graad 3 neuropathie, terwijl dat bij de patiënten die AP kregen 5% was. Opgemerkt moet worden dat de patiëntengroepen niet gelijk zijn op alle kenmerken; bij een groot deel van de patiënten in de TAP-groep was sprake van 'recurrent disease' (58%). Verder had 13% stadium III en 27% stadium IV endometriumcarcinoom. In de AP-patiëntengroep bevonden zich minder patiënten met stadium III van de ziekte.

In de TAP-groep (n=134) had het merendeel van de patiënten het endometroïde celtype (63%). De overige celtypen waren: niet-gespecificeerd adenocarcinoom (3%), mixed epitheel (8%), adenocarcinoom/squameuze differentiatie (1,5%), sereus (19%), niet-gedifferentieerd (0,7%), clear cell (3%), mucineus (0,7%). Bijna de helft van de patiënten (46%) in de TAP-groep had eerder radiotherapie gehad. De getallen voor de AP-patiëntengroep waren niet wezenlijk verschillend. ²⁸

Bovengenoemde studie van Fleming et al. is eveneens opgenomen in de systematische review van Carey et al. uit 2006. ¹⁵ Deze review verwijst naar nog een additionele studie van dezelfde onderzoeksgroep (Fleming, Ann Oncol 2004; niet opgenomen in de evidencetabel), waarin in tegenstelling tot bovengenoemde resultaten geen verbetering werd gevonden in response rate en overleving. In de review van Carey et al. wordt geconcludeerd dat het toevoegen van paclitaxel aan doxorubicine en cisplatine leidt tot een betere respons en mediane overleving. Echter het gebruik gaat gepaard met een hoger bijwerkingenprofiel en daarom moet per individu bekeken worden of paclitaxel kan worden toegevoegd. ¹⁵ De studie van Fleming et al. is daarnaast ook opgenomen in de systematische review van Polyzos et al uit 2006. ⁷³ In deze studie werd aangegeven dat het verschil in mediane overleving tussen beide behandelingen drie maanden bedroeg (12,3 maanden versus 15,3 maanden; p=0.032).

Intensieve chemotherapie

Humber et al. (2007) hebben een systematische Cochrane review uitgevoerd naar chemotherapie bij advanced en recidief endometriumcarcinoom. ⁴² In de meta-analyse zijn zes trials opgenomen waarin intensieve chemotherapiecombinaties (o.a. doxorubicine, cyclofosfamide, cisplatine, methotrexate, ifosfamide) zijn vergeleken. Deze analyse laat zien dat de meer intensieve chemotherapiebehandelingen wel verbeteringen laten zien in de mediane ziektevrije overleving, maar slechts een kleine verbetering in totale overleving en een significantie toename van graad 3/4 toxiciteit. ⁴²

Hormonale therapie

Decruze et al. (2007) hebben een systematische review gepubliceerd over hormonale therapie in advanced

en recidief endometriumcarcinoom. ²² De 29 fase II studies in deze review worden in deze samenvatting en bijbehorende evidencetabel niet besproken, omdat de meeste studies van lage kwaliteit zijn. Van de overige vijf geïdentificeerde gerandomiseerde studies in deze review zijn vier studies geïnccludeerd door Decruze et al. Deze vier studies zijn eveneens samengevat in de evidencetabel. Decruze et al. geven aan dat hormonale therapie een optie is bij de behandeling van advanced en recidief endometriumcarcinoom met weinig graad 3/4 toxiciteit (<5%). ²²

In de review van Carey et al. (2006) zijn drie studies opgenomen die hebben gekeken naar het effect van hormonale therapie. ¹⁵ De response rates van patiënten (met stadium III/IV of een recidief) behandeld met hormonale therapie varieerden sterk tussen de studies (15% tot 46%). ¹⁵ Deze variatie suggereert een aanzienlijke selectiebias in de bestudeerde patiëntenpopulatie. Hormonale preparaten werden goed verdragen. Minder dan 5% van de patiënten had bijwerkingen, hoewel in twee studies meldingen van trombo-embolische bijwerkingen zijn gedaan. ^{95 33} Uit één van deze laatst genoemde RCT's blijkt tevens dat patiënten met beter gedifferentieerde tumoren of een positieve progesteronreceptorstatus een betere respons en langere (mediane) overleving hadden. ⁹⁵

Conclusies:

Niveau 1	Het is aangetoond dat de mediane progressievrije overleving met zowel hormonale therapie als chemotherapie met doxorubicine (met of zonder cisplatin) bij gemetastaseerd endometriumcarcinoom drie tot zes maanden is, met incidentele langdurige remissies. De mediane overall overleving is tien tot vijftien maanden. A1 Humber 2007, B Decruze 2007 ^{42 22}
Niveau 2	Het is aannemelijk dat de responskans op hormonale therapie sterk varieert (van 15 tot 46%), waarbij patiënten met een goed gedifferentieerde tumor en/of positieve progesteronreceptor een betere responskans en overleving hebben. B Decruze 2007, B Carey 2006 ^{22 15}
Niveau 2	Het is aannemelijk dat palliatieve chemotherapie met doxorubicine en cisplatin een hogere responskans heeft dan monotherapie met doxorubicine. De progressievrije overleving wordt hiermee slechts gering verlengd, er is geen overall survival winst aangetoond. B Thigpen 2004, B Aapro 2003 ^{88 1}
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat toevoegen van paclitaxel aan palliatieve chemotherapie met doxorubicine en cisplatin (TAP) de progressievrije en overall overleving met enkele maanden verlengt, ten koste van substantiële (neuro)toxiciteit. B Fleming 2004 ²⁸

Overwegingen:

Indicatie voor systemische therapie

De literatuur geeft geen aanwijzingen welke endometriumcarcinoompatiënten het meeste baat hebben bij systemische therapie. Evenmin zijn er data die aanwijzingen geven voor het al dan niet behandelen van asymptomatische patiënten. Gezien de geringe overlevingswinst en aanzienlijke toxiciteit van veel behandelingen zal voor elke patiënt een individuele afweging moeten worden gemaakt, gebaseerd op kenmerken van zowel patiënte als tumor.

Hormonale therapie

Gezien het gunstige bijwerkingenprofiel zal de eerste keus behandeling van vrouwen met een gemetastaseerd endometriumcarcinoom meestal hormonaal zijn. De responskans van megestrolacetaat is het hoogst bij patiënten met een lage tumorgraad en positieve hormoonreceptor, lang interval sinds primaire tumor en goede performance status. Een hogere dosis dan 200 mg per os verhoogt de effectiviteit niet. ⁸⁷

Chemotherapie

Bij falen van hormonale therapie komen patiënten in aanmerking voor chemotherapie. Gezien de vaak hoge leeftijd en comorbiditeit van deze patiënten is het niet altijd aantrekkelijk om de meest onderzochte

standaardbehandeling met doxorubicine en cisplatin, al dan niet aangevuld met paclitaxel, voor te schrijven. Wereldwijd wordt sinds de jaren '90 in toenemende mate carboplatin met paclitaxel toegepast, gezien het gunstiger bijwerkingenprofiel (vooral wat betreft nefrotoxiciteit, cardiale belasting en praktische toepasbaarheid). Van de effectiviteit van deze combinatie in deze populatie zijn tot op heden geen RCT's gepubliceerd, al wordt de uitkomst van de recent gesloten studie GOG209, een RCT van TAP versus carboplatin-paclitaxel, in de nabije toekomst verwacht. In kleine fase II studies van carboplatin-paclitaxel bij gemetastaseerd endometriumcarcinoom worden response rates van 35 tot 85% gemeld alsook in een kleine gerandomiseerde fase II studie die alleen in abstractvorm is gepresenteerd. [8](#) [64](#) [63](#) [2](#) [79](#) [84](#) [5](#) [72](#) [95](#) De toxiciteit in deze studies lijkt acceptabel maar de selectiebias van fase II studies maakt het onmogelijk om hier gegeneraliseerde uitspraken over te doen.

Sereus (papillair) endometriumcarcinoom

Het sereus-papillair endometriumcarcinoom is een agressieve variant met het biologische gedrag van een ovariumcarcinoom. [33](#) Systemische behandeling van irresectabel recidief en/of metastasen geschiedt in het algemeen volgens de richtlijn van de behandeling van het recidief ovariumcarcinoom, met - voor zover de niet gerandomiseerde data dit aannemelijk kunnen maken - resultaten vergelijkbaar met die van het ovariumcarcinoom. [74](#) [97](#) [92](#) [93](#)

Verpleegkundige en ondersteunende zorg

Aanbevelingen:

Screening van psychosociale behoeften dient plaats te vinden. Zie richtlijn '[Detecteren behoefte psychosociale zorg](#)'.

Inschakelen van psychosociale hulpverlener (zoals oncologisch of sociaal verpleegkundige, maatschappelijk werker, geestelijk verzorger, en op indicatie psycholoog, psychiater of seksuoloog) kan aangewezen zijn.

Wijs patiënte ook op het [programma "Herstel en Balans"](#), en op de mogelijkheid van lotgenotencontact en de patiëntenvereniging stichting [OLIJF](#) (zie [bijlage 22](#)).

Het is van belang duidelijk aan te geven wie het aanspreekpunt is, en wie hoofdbehandelaar is in de verschillende trajecten van diagnostiek en behandeling.

Bij voedingsproblemen ten gevolge van de aandoening of behandeling kan voedingstherapie aangewezen zijn (zie richtlijnen [Algemene voedings- en dieetbehandeling](#) en de [tumorspecifieke voedings- en dieetrichtlijn bij cervix- en endometriumcarcinoom](#)).

Voorlichting en communicatie

Aanbevelingen:

Voorlichting

Patiënte wordt ingelicht over de aard en het doel van de voorgestelde behandeling. Zij wordt actief in het besluitvormingsproces betrokken en geeft toestemming tot de voorgenomen behandeling. Hierbij wordt waar nodig voldoende bedenktijd gegeven, en aandacht besteed aan het begrip van de informatie en gelegenheid om verdere toelichting te vragen. Indien voorhanden wordt schriftelijk voorlichtingsmateriaal meegegeven. De volgende folders kunnen hiervoor worden gebruikt:

- NVOG-voorlichtingsfolder [Baarmoederkanker](#)
- KWF-folder [Baarmoederkanker](#)
- KWF folder [seksualiteit en kanker](#)
- KWF folder [lymfoedeem](#)

Communicatie

Met patiënte (zie [bijlage 22](#))

- gaat de patiënte akkoord met de voorgestelde onderzoeken en behandeling?
- is er voldoende bedenktijd tussen diagnostiek en therapie?

- heeft patiënte de informatie begrepen?
- mogelijkheid van een erfelijke aandoening besproken? (zie [bijlage 18](#))

Intramuraal

- alle patiënten worden besproken in MDO en/of regionaal samenwerkingsverband
- eventueel multidisciplinair psychosociaal overleg bij psychosociale problemen of beperkte draagkracht

Transmuraal

- bericht aan huisarts over aard diagnose en de voorgenomen behandeling
- eventueel informatie vragen bij de huisarts over co-morbiditeit en psychosociaal draagvlak van de patiënte

Spreiding en concentratie

Aanbevelingen:

Het lijkt niet zinvol dat behandeling van alle patiënten met een primair endometriumcarcinoom plaatsvindt in een gespecialiseerd centrum.

Wel verdient het aanbeveling patiënten met een endometriumcarcinoom multidisciplinair te bespreken. Specifiek wordt geadviseerd om patiënten met een prognostisch ongunstige factoren (differentiatiegraad III, sereuze of clearcell histologie, klinisch stadium II en hoger), waarbij een complexe behandelingsituatie wordt vermoed, of bij recidief vooraf aan de behandeling binnen het regionaal samenwerkingsverband te bespreken of te verwijzen naar een tertiair centrum.

Indien besloten wordt tot uitgebreide stadiëring, zoals te doen gebruikelijk bij het ovariumcarcinoom, is het afhankelijk van expertise en regionale afspraken of patiënten verwezen wordt naar een tertiair centrum of op locatie met een gynaecologisch oncoloog geopereerd wordt.

Bij indicatie tot een radicale uterusextirpatie volgt verwijzing naar een tertiair centrum.

Literatuurbespreking:

Invloed van de behandeling in een (niet-)gespecialiseerd centrum op (ziektevrije) overleving

Er is één artikel (categorie overig vergelijkend onderzoek) over de behandeling in verschillende centra gevonden dat enigszins antwoord op de vraag geeft. ¹⁹ Deze studie had andere hoofddoelen dan de relatie tussen een (niet-)gespecialiseerd centrum en overleving. Het doel van de studie was namelijk het verschil in overleving van vrouwen met endometriumcarcinoom in Schotland beter te leren begrijpen. Omdat er geen RCT's of andere prospectieve onderzoeken over de behandeling van endometriumcarcinoom in gespecialiseerde of niet gespecialiseerde centra gepubliceerd zijn, is dit artikel uit de categorie 'overig vergelijkend onderzoek' toch geïnccludeerd. De studie is van matige methodologische kwaliteit (retrospectief, soms kleine populaties omdat 119 overleden patiënten in verschillende categorieën ingedeeld werden om de overleving te analyseren) en heeft alleen data gebruikt uit 1996 en 1997 in Schotland. Vanwege het retrospectief verzamelen van gegevens uit 1996 en 1997 is het niet duidelijk in welke mate deze gegevens nog te vergelijken zijn met de huidige behandeling van endometriumcarcinoom en hoe betrouwbaar deze gegevens zijn.

Invloed van de behandeling in een (niet) gespecialiseerd centrum op de (ziektevrije) overleving

In de studie van Crawford et al. varieerde de duur van het follow-uptraject tussen 2,25 en 4,25 jaar. ¹⁹ Op de datum van censoring (datum waarop de observatietijd gestopt wordt wanneer er geen overlijdensdatum bekend was uit de Registrar General's death records) was 17% van de behandelde patiënten overleden. Uit een univariate survivalanalyse bleek dat in 1996-1997 het aantal patiënten dat in die periode in een ziekenhuis chirurgisch was behandeld significant geassocieerd was met de overleving van de patiënten ($p=0,0013$). Het 'aantal behandelde patiënten per ziekenhuis' was hierbij verdeeld in de categorieën 'laag' (< 20 patiënten in 1996/97), 'gemiddeld' (21-39 patiënten in 1996/97) en 'hoog' (> 40 patiënten in 1996/97). Opvallend was dat patiënten die waren behandeld in een ziekenhuis met een 'gemiddeld aantal patiënten' de beste tweejaarsoverleving hadden, 89,5% van deze groep was twee jaar na de behandeling nog in leven. Voor de categorie 'hoog aantal patiënten' was dit 86,9% en voor 'laag aantal patiënten' 85,6%. In

een multivariable Cox's proportional hazardsmodel, waar de variabelen 'categorie van FIGO-stadiëring', 'adjuvante radiotherapie ontvangen' en 'FIGO-stadiëring gedocumenteerd' een significante invloed hadden, was de significante associatie van het 'aantal behandelde patiënten per ziekenhuis' uit de univariate analyse verdwenen. ¹⁹

Behandeling in een multidisciplinaire kliniek had geen significant effect op de overleving ($p=0,80$). In een multidisciplinaire kliniek was de tweejaarsoverleving 86,7%, tegenover 88,6% wanneer de behandeling niet plaatsvond in een multidisciplinaire kliniek. Verder had chirurgische behandeling door een 'specialist' (gedefinieerd als een gynaecoloog die radicale hysterectomie uitvoerde bij cervicale carcinomen in 1996-1997) ook geen significant effect op de tweejaarsoverleving ($p=0,69$: 80,5% bij behandeling door 'specialist' tegenover 88,6% wanneer niet behandeld door een 'specialist' (algemeen gynaecoloog)). Daarnaast bleek het 'aantal patiënten dat een chirurg per jaar behandelde' eveneens geen significant effect te hebben op de overleving ($p=0,97$). Bij de categorie 'laag' (< 6 patiënten) was de tweejaarsoverleving 89,1%, bij 'gemiddeld' (6-11 patiënten) 87,5% en bij de categorie 'hoog' (> 12 patiënten) 84,7%.

Wanneer het model zonder de variabelen 'FIGO-stadiëring gedocumenteerd' en 'adjuvante radiotherapie ontvangen' werd geanalyseerd, bleek 'behandeling in een multidisciplinaire kliniek' een significante prognostische factor (hazard ratio is 0,63 (95% CI: 0,42-0,94) te zijn. Volgens de auteurs suggereert dit dat in deze cohortstudie een deel van het 'multidisciplinaire effect' gerelateerd is aan de nauwkeurigheid van het stageren en het geven van radiotherapie aan 'hoog risico' patiënten. Dit betekent dat behandeling in een multidisciplinaire kliniek een bijdrage kan leveren aan de overleving van de patiënt doordat de werkwijze dusdanig is dat patiënten die adjuvante radiotherapie nodig hebben deze therapie ook daadwerkelijk ontvangen. Of dit verschil in de nauwkeurigheid van het stageren en het voorschrijven van adjuvante therapie en ook nog met andere variabelen samenhangt, is niet beschreven.

De auteurs concluderen dat het ontbreken van een onafhankelijk effect van behandeling door 'specialisten' suggereert dat het belangrijker is wat er wordt gedaan dan welke gynaecoloog dat doet. Echter, de 'specialisten' in deze studie opereerden maar een klein deel (12%) van het totaal aantal patiënten in de studie. Bovendien heeft de studie waarschijnlijk te weinig power om het daadwerkelijke effect van de relatie tussen type gynaecoloog en overleving vast te stellen. Daarnaast is het zo dat de definitie van 'specialist' in deze studie niet volledig overeenkomt met de werkelijkheid, het is slechts een pragmatische definitie gebruikt met als doel die artsen te definiëren die een 'verklaarde' interesse in gynaecologische carcinomen én de (operatie)kwaliteiten hadden om endometriumcarcinoom te behandelen.

Invloed van de behandeling in een (niet-)gespecialiseerd centrum op de kwaliteit van leven

Er zijn geen onderzoeken gevonden die de behandeling in een (niet-)gespecialiseerd centrum en de invloed daarvan op de kwaliteit van leven beschrijven.

Conclusies:

Niveau 3	Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat behandeling van patiënten met een primair endometriumcarcinoom in een gespecialiseerd centrum een gunstige invloed heeft op (ziektevrije) overleving. Wel lijken er aanwijzingen te zijn dat een goede multidisciplinaire samenwerking en bespreking van invloed zijn op de (ziektevrije) overleving. Niveau 3 [Crawford SC, 2002] ¹⁹
----------	---

Overwegingen:

Wanneer het model zonder de variabelen 'FIGO-stadiëring gedocumenteerd' en 'adjuvante radiotherapie ontvangen' werd geanalyseerd, bleek 'behandeling in een multidisciplinaire kliniek' een significante prognostische factor (hazard ratio is 0,63 (95% CI: 0,42-0,94) te zijn. Behandeling in een multidisciplinair ziekenhuis met goede multidisciplinaire besprekingen lijken van invloed op de overleving. De suggestie wordt gewekt dat een deel van dit multidisciplinaire effect in bovengenoemde cohortstudie gerelateerd is aan de nauwkeurigheid van het stageren en het geven van radiotherapie aan 'hoog risico' patiënten. Dit betekent dat behandeling in een multidisciplinaire kliniek een bijdrage kan leveren aan de overleving van de patiënt doordat de werkwijze dusdanig is dat patiënten die adjuvante radiotherapie nodig hebben deze therapie ook daadwerkelijk ontvangen. Of dit verschil in de nauwkeurigheid van het stageren en het

voorschrijven van adjuvante therapie en ook nog met andere variabelen samenhangt, is niet beschreven. De rol en de uitgebreidheid van de lymfeklierdissectie bij het endometriumcarcinoom blijven onderwerp van discussie (zie hoofdstuk [Lymfadenectomie](#)). Er zijn geen onderzoeken gevonden die de behandeling in een (niet) gespecialiseerd centrum en de invloed daarvan op de kwaliteit van leven beschrijven.

Pathologie resectiepreparaat en verslag

Aanbevelingen:

Voor uitgebreidere omschrijving zie tabblad [Literatuurbespreking](#).

Verplichte items pathologieverslag resectiepreparaat endometriumcarcinoom.

- Histologisch type volgens de WHO 2003, een eventuele 2^e component moet vermeld worden.
- Histologische graad volgens de WHO 2003
- Invasiediepte uteruswand (zie [literatuurbeschrijving](#) voor uitgebreide beschrijving)
- Ingroei in de endocervix (zie [literatuurbeschrijving](#) voor uitgebreide beschrijving)
- Vaatinvasie
- Status resectievlakken
- Aantal lymfklieren en aantal lymfklieren met metastase, per klierstation, zoals door operateur aangeleverd

Optionele items pathologieverslag resectiepreparaat endometriumcarcinoom

- Vascular invasion associated changes (VIAC)
- Uitbreiding in tubahoeken
- Extranodale groei bij lymfkiermetastasen

Literatuurbespreking:

Maligne tumoren

Endometriumcarcinoom

Classificatie:

- Endometrioid adenocarcinoom
- Mucineus adenocarcinoom
- Sereus adenocarcinoom
- Clearcell adenocarcinoom
- Samengesteld adenocarcinoom
- Plaveiselcel carcinoom
- Overgangsepitheel carcinoom
- Kleincellig carcinoom
- Ongedifferentieerd carcinoom

Adenocarcinoom van het endometrioide type is de meest frequente vorm (85%). Varianten van het endometrioide carcinoom zijn het endometrioide carcinoom met squameuze metaplasie (adenoacanthoom is een verouderde term), villoglandulair endometrioid adenocarcinoom, secretoir endometrioid adenocarcinoom en ciliair endometrioid adenocarcinoom. Het onderscheid in subtypen heeft geen prognostische betekenis maar zij moeten wel worden onderscheiden van sereus en clearcell adenocarcinoom. Omdat sereus en clear cell carcinoom geassocieerd zijn met een ongunstige prognose, is het van belang om dit type carcinoom te onderscheiden. Combinaties van endometrioid adenocarcinoom en andere typen adenocarcinoom maar vooral sereus type adenocarcinoom worden met enige regelmaat gezien. Als er een tweede component aanwezig is, dan moet deze in de conclusie genoemd worden. Gemengde tumoren waarin de sereuze component meer dan 25% van het tumorvolume inneemt gedragen zich klinisch als een sereus type carcinoom. ¹⁸ Er is een duidelijke trend waarneembaar (zeker in de VS) om iedere tumor met een sereuze component als sereus type adenocarcinoom te benaderen.

Gradering en invasiediepte

In het pathologieverslag moeten de volgende prognostische factoren worden genoemd: histologisch type, histologische graad, vaatinvasie en invasiediepte (intramucosaal, binnenste helft, buitenste helft, door serosa), uitbreiding naar endocervix (oppervlakkig of invasie in myocervix), sneevlakken, metastasen. Bij lymfogene metastasen dient dit per klierstation te worden beschreven. Daarnaast zijn er een aantal optionele parameters. De aanwezigheid van lymfoide infiltraten rondom lymfbanen (vascular invasion

associated changes of VIAC) correleert sterk met lymfbaaninvasie door tumorcellen. Bij lymfklier metastasen kan de aan- of afwezigheid van extra-nodale groei vermeld worden. Uitbreiding naar de tuba's heeft geen directe invloed op het beleid. Toch kan het nuttig zijn om te weten of de tumor zich uitbreidt via het tubalumen bij de interpretatie van de klinische presentatie met tumoren in de ovaria met als vraagstelling, dubbeltumor of metastase?

Ad ingroei in de endocervix: als praktische benadering bij beoordeling ingroei in de endocervix: beoordeel een coupe van de isthmus; indien deze tumor-positief is: beoordeel of er endocervicale buizen aanwezig zijn naas de uitbreiding van het endometriumcarcinoom. Indien er in deze coupe van de isthmus endometriumcarcinoom en endocervical klierbuizen aanwezig zijn is er sprake van het endometriumcarcinoom in de endocervix; bij twijfel dienen coupes uit het endocervicale kanaal in de lengterichting genomen en beoordeeld te worden.

Ad invasiediepte: de overgang van endometrium naar myometrium is onscherp; cave overschatting van de aanwezigheid van invasie van het myometrium. De aanwezigheid van endometriumstroma (CD10-positief) rondom het als adenocarcinoom geduide epitheel sluit invasie in het myometrium uit. Een enkele keer is er sprake van multifocaal carcinoom in adenomyosehaarden, deze haarden tellen formeel niet mee bij het bepalen van de invasiediepte. Uiteraard dienen zij wel in het verslag te worden vermeld. De invasiediepte wordt gemeten als de afstand van de endo-myometriumovergang tot het diepste punt van invasie van de tumor; deze afstand wordt gerelateerd aan de dikte van het myometrium (d.w.z. de afstand van de endo-myometriumovergang tot de serosa), waarna een uitspraak gedaan kan worden of de tumor voorbij de helft van de dikte van het myometrium groeit (een criterium van belang voor evt. bestraling).

Ad histologische graad:

Graad I: 1-5% solide groei

Graad II: 5-50% solide groei

Graad III: >50% solide groei

Squameuze metaplasie en morula tellen niet mee bij de bepaling van het percentage solide groei. In geval van uitgesproken kernpolymorfie, niet passend bij de graad, een klasse opgraderen. Clearcell adenocarcinoom en sereus adenocarcinoom zijn per definitie graad III tumoren. ¹⁸ Het kan voorkomen dat het grootste tumorvolume zich in het curettement bevindt. In dat geval dient het curettement meegenomen te worden bij de beoordeling van de graad. Een klein resterend veldje graad II tumor in de uterus en een veel grotere massa graad I tumor (95%) in het curettement blijft een graad I tumor.

Differentiaaldiagnostische problemen:

Er zijn twee relatief frequente differentiaaldiagnostische problemen, die hier kort besproken worden:

1. Simultaan voorkomen van een endometriumcarcinoom en een ovariumcarcinoom: de differentiaaldiagnose is tussen twee primaire tumoren of een primaire tumor met een metastase. Indien het ovarium de enige tumorlocalisatie buiten het endometrium zonder tumorlocalisaties op het buitenoppervlak is en er sprake is van een stadium I endometriumcarcinoom met slechts oppervlakkige invasie in het myometrium zonder vaat-invasie of uitbreiding in de tuba, hebben we vrijwel zeker te maken met een dubbeltumor. ⁸⁹
2. Corporeel versus cervicaal adenocarcinoom: er is een overlap in histologische kenmerken tussen adenocarcinoom van de endocervix en adenocarcinoom van het endometrium. In de meeste gevallen kan op basis van klinische kenmerken (bevindingen bij echografie; colposcopische bevindingen) en histologische kenmerken (bijv. aan- of afwezigheid van een in situ component (CIN of hyperplasie)) het onderscheid goed gemaakt worden. Bij twijfel kan aanvullend de aanwezigheid van HPV worden getest: vrijwel alle endocervixcarcinomen bevatten HPV; endometriumcarcinomen bevatten vrijwel geen HPV (bij grote uitzondering is HPV aantoonbaar in de squameuze metaplasie). Immunohistochemie geeft geen absoluut onderscheid maar in het algemeen zijn endometriumcarcinomen CEA-negatief en brengen de goed gedifferentieerde tumoren de oestrogeen- en progesteronreceptor tot expressie. Adenocarcinomen van de cervix zijn deels CEA-positief en vaak Er- en Pr-negatief.

Lokaal / locoregionaal recidief

Aanbevelingen:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op het subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Medisch technisch

Aanbevelingen:

Diagnostiek

Er moet onderscheid worden gemaakt tussen een lokaal recidief in de vaginatop en een regionaal recidief in het kleine bekken. Een lokaal recidief wordt aangetoond met een biopsie.

Bij elke verdenking van een loco-regionaal recidief dient uitgebreid onderzoek plaats te vinden ter uitsluiting van metastasen op afstand door middel van:

- algemeen lichamelijk onderzoek
- gynaecologisch onderzoek, zo nodig onder narcose ter bepaling van de grootte van het recidief en de uitbreiding naar lateraal
- CT-scan thorax en abdomen (of CT-abdomen en X-thorax)
- hemogram, lever- en nierfuncties, CA125
- z.n. cystoscopie c.q. rectoscopie bij verdenking op uitbreiding naar de blaas of rectum
- z.n. botscan

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 onder tabblad systemische therapie).

Lokaal recidief

Bij patiënten met een lokaal recidief die niet eerder bestraald zijn, wordt dit recidief bij voorkeur behandeld met lokale curatieve bestraling. De kans op een complete remissie is dan 75-80%. Bij een lokaal recidief > 2cm kan chirurgische resectie ('debulking') worden overwogen voorafgaand aan radiotherapie. Bij patiënten met een lokaal recidief op de vaginatop in bestraald gebied is een exenteratie in een centrum een optie. Voorwaarde hiervoor is dat metastasen op afstand met de grootste mogelijke zekerheid zijn uitgesloten, patiënte in een goede conditie is en dat de patiënte gemotiveerd is om deze ingrijpende chirurgische behandeling te ondergaan. Uitgebreide counseling door stomaverpleegkundige en psycholoog zijn een noodzakelijk onderdeel van het preoperatieve traject.

Regionaal recidief

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

Voor bekkenwandrecidieven zijn de behandelingsmogelijkheden beperkt. Radiotherapie kan uitkomst bieden als niet eerder bestraald is; de kans op succes is ongeveer 20%. Bij een beperkt recidief, afwezigheid van afstandmetastasen, en een goede conditie c.q. levensverwachting valt een radiotherapeutische behandeling met curatieve intentie te overwegen. Bij patiënten met goed gedifferentieerde tumoren en/of positieve hormoonreceptoren die niet voor radiotherapie of chirurgie in aanmerking komen is endocriene therapie (zie subhoofdstuk [Systemische therapie](#)) een goed alternatief. Bij matig of slecht gedifferentieerde tumoren zonder positieve receptoren kan ter palliatie chemotherapie (zie subhoofdstuk [Systemische therapie](#)) worden overwogen, afhankelijk van de conditie, comorbiditeit en wens van de patiënte. Bij goede response zou eventueel lokale therapie met chirurgie of radiotherapie op individuele basis overwogen kunnen worden.

Verpleegkundige en ondersteunende zorg

Aanbevelingen:

Ongeacht de te verwachte uitkomst van de recidiefbehandeling is ondersteunende zorg van huisarts, oncologieverpleegkundige, eventueel stomaverpleegkundige, transferverpleegkundige (bij palliatie), wijkverpleegkundige en/of medewerker psychosociaal team onontbeerlijk (zie ook richtlijn "[Detecteren van psychosociale zorg](#)"). Wijs patiënte ook op de mogelijkheid van lotgenotencontact en de patiëntenvereniging stichting OLIJF (zie [bijlage 22](#)).

Het is van belang duidelijk aan te geven wie het aanspreekpunt is, en wie hoofdbehandelaar in de trajecten van behandeling en palliatieve zorg.

Bij voedingsproblemen ten gevolge van de aandoening of behandeling kan voedingstherapie aangewezen zijn. Zie richtlijnen "[Algemene voedings- en dieetbehandeling](#)" en [voedings- en dieetrichtlijn bij cervix- en endometriumcarcinoom](#)".

Voorlichting en communicatie

Aanbevelingen:

Voorlichting

Patiënte en haar naasten worden geïnformeerd over de (on)mogelijkheden voor behandeling en palliatieve ondersteuning.

Communicatie

Met patiënte

Is de patiënte geïnformeerd over de palliatieve mogelijkheden. Is voor de patiënte duidelijk wie de hoofdbehandelaar is?

Intramuraal

Een eventueel behandelplan wordt vastgesteld in de oncologiebespreking, waarbij besproken wordt wie welk deel van de behandeling op zich neemt. Zo nodig wordt overlegd met het pijnteam en het psychosociale team over verdere hulp.

Transmuraal

Met de huisarts worden afspraken gemaakt over de benodigde zorg.

Continuïteit van zorg

Aanbevelingen:

Als de recidiefbehandeling bestaat uit een grote chirurgische ingreep, zal de zorg in eerste instantie gegeven worden door het tertiaire centrum. Afhankelijk van het beloop na de ingreep wordt afgesproken door wie de verdere zorg verleend zal worden. Goede afstemming is noodzakelijk. Bij patiënten die behandeld worden met radiotherapie zal de zorg tijdens en direct na de behandeling gegeven worden door medewerkers van de afdeling radiotherapie, maar de ondersteunende zorg wordt voor een belangrijk deel in de eerste lijn verleend. Als hormoonbehandeling wordt gegeven, zal de gynaecoloog de patiënte vervolgen en de effectiviteit evalueren met beeldvormend onderzoek.

Recidiefbehandeling met chemotherapie wordt door de medisch oncoloog gegeven. Ondersteuning komt dan van de oncologieverpleegkundige in het ziekenhuis, maar zonodig ook van de huisarts en wijkverpleegkundige.

Patiënten die palliatieve zorg krijgen worden grotendeels in de eerste lijn behandeld. Soms is consultatie van een specialist palliatieve zorg nodig, of is tijdelijk opname in een instelling voor palliatieve zorg gewenst.

In alle behandelingsituaties is dus communicatie tussen intra- en extramuraal een belangrijk vereiste voor een goede continuïteit van zorg. Daarbij zijn ook duidelijke afspraken nodig over de coördinatie en

aanspraakpersonen.

Spreiding en concentratie, infrastructuur

Aanbevelingen:

De aard van de infrastructuur hangt sterk af van de aard van de behandeling, en verschilt dus sterk van situatie tot situatie. Voor het uitvoeren van een exenteratie is een team van ervaren experts nodig op zowel chirurgisch, anesthesiologisch, specialistisch-verpleegkundig en psychosexueel gebied. Een exenteratie hoort daarom alleen in een tertiair centrum verricht te worden. Zie ook subhoofdstuk [Continuïteit van zorg](#). De meeste huisartsen en wijkverpleegkundigen hebben ervaring met het geven van palliatieve zorg. Bij moeilijk te behandelen symptomen is het gewenst dat dit makkelijk en vlot overlegd kan worden met een specialist op het gebied van palliatieve zorg, en dat eventueel kortdurend opname in een instelling voor palliatieve zorg mogelijk is. Voor intensieve zorg thuis moeten gespecialiseerde zorgverleners ingeschakeld kunnen worden.

Metastasen op afstand

Aanbevelingen:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Medisch technisch

Aanbevelingen:

Diagnostiek

Metastasen op afstand zijn vaak gelokaliseerd in supraclaviculaire lymfomen, longen, abdomen, lever en/of het skelet. Metastasen kunnen worden gevonden in het kader van metastaseringsonderzoek bij een locoregionaal recidief (zie hoofdstuk [Lokaal / locoregionaal recidief](#)) of op basis van klinische symptomen of klachten. Naast anamnese, en algemeen lichamelijk onderzoek, wordt tijdens de follow up het onderzoek gericht op de symptomen. Indien metastasen worden gevonden wordt bij voorkeur histologische of cytologische bevestiging verkregen. Als behandeling wordt overwogen, dient nader onderzoek verricht te worden: CT-scan van thorax en abdomen, bloedonderzoek incl. CA-125, op indicatie botscan of PET-scan. Een geïsoleerde metastase op afstand kan soms lokaal radicaal worden behandeld d.m.v. chirurgie en/of radiotherapie waarna een relatief lang ziektevrij interval kan worden verkregen.

Behandeling

Bij een solitaire metastase op afstand kan een lokaal radicale behandeling (chirurgie, eventueel radiotherapie) worden overwogen. Hierdoor kan in sommige gevallen een langdurig progressievrij interval worden bereikt. Bij de overige metastasen op afstand is systemische therapie een optie. Zie ook subhoofdstuk [Systemische therapie](#).

Verpleegkundige en ondersteunende zorg

Aanbevelingen:

Ongeacht de te verwachte uitkomst van de recidiefbehandeling is ondersteunende zorg van huisarts, oncologieverpleegkundige, eventueel stomaverpleegkundige, transferverpleegkundige (bij palliatie), wijkverpleegkundige en/of medewerker psychosociaal team onontbeerlijk (zie richtlijn "[Detecteren van psychosociale zorg](#)"). Wijs patiënte ook op de mogelijkheid van lotgenotencontact en de patiëntenvereniging stichting OLIJF (zie [bijlage 22](#)).

Het is van belang duidelijk aan te geven wie het aanspreekpunt is, en wie hoofdbehandelaar in de trajecten van behandeling en palliatieve zorg.

Continuïteit van zorg

Aanbevelingen:

Als de recidiefbehandeling bestaat uit een grote chirurgische ingreep, zal de zorg in eerste instantie gegeven worden door het tertiaire centrum. Afhankelijk van het beloop na de ingreep wordt afgesproken door wie de verdere zorg verleend zal worden. Goede afstemming is noodzakelijk. Bij patiënten die behandeld worden met radiotherapie zal de zorg tijdens en direct na de behandeling gegeven worden door medewerkers van de afdeling radiotherapie, maar de ondersteunende zorg wordt voor een belangrijk deel in de eerste lijn verleend. Als hormoonbehandeling wordt gegeven, zal de gynaecoloog de patiënte vervolgen en de effectiviteit evalueren met beeldvormend onderzoek.

Recidiefbehandeling met chemotherapie wordt door de medisch oncoloog gegeven. Ondersteuning komt dan van de oncologieverpleegkundige in het ziekenhuis, maar zonodig ook van de huisarts en wijkverpleegkundige.

Patiënten die palliatieve zorg krijgen worden grotendeels in de eerste lijn behandeld. Soms is consultatie

van een specialist palliatieve zorg nodig, of is tijdelijk opname in een instelling voor palliatieve zorg gewenst.

In alle behandelsituaties is dus communicatie tussen intra- en extramuraal een belangrijk vereiste voor een goede continuïteit van zorg. Daarbij zijn ook duidelijke afspraken nodig over de coördinatie en aanspraakpersonen.

Spreiding en concentratie, infrastructuur

Aanbevelingen:

De aard van de infrastructuur hangt sterk af van de aard van de behandeling, en verschilt dus sterk van situatie tot situatie.

Voor het uitvoeren van een exenteratie is een team van ervaren experts nodig op zowel chirurgisch, anesthesiologisch, specialistisch-verpleegkundig en psychosexueel gebied. Een exenteratie hoort daarom alleen in een tertiair centrum verricht te worden. Zie ook subhoofdstuk [Continuïteit van zorg](#).

De meeste huisartsen en wijkverpleegkundigen hebben ervaring met het geven van palliatieve zorg. Bij moeilijk te behandelen symptomen is het gewenst dat dit makkelijk en vlot overlegd kan worden met een specialist op het gebied van palliatieve zorg, en dat eventueel kortdurend opname in een instelling voor palliatieve zorg mogelijk is. Voor intensieve zorg thuis moeten gespecialiseerde zorgverleners ingeschakeld kunnen worden.

Behandeling

Aanbevelingen:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Medisch technisch

Aanbevelingen:

Bij een solitaire metastase op afstand kan een lokaal radicale behandeling (chirurgie, eventueel radiotherapie) worden overwogen. Hierdoor kan in sommige gevallen een langdurig progressievrij interval worden bereikt. Bij de overige metastasen op afstand is systemische therapie een optie. Endocriene therapie: zie [endocriene behandeling van het lokale recidief](#). Als 2e lijn endocriene therapie na een response op progestativa kunnen anti-oestrogenen als tamoxifen worden gegeven (zie [bijlage 28](#)). Chemotherapie: bij patiënten met een slecht gedifferentieerde en/of een receptornegatieve tumor en bij patiënten met progressie na endocriene therapie kan chemotherapie overwogen worden, indien de conditie van de patiënte dit toelaat (zie [bijlage 25](#)).

Communicatie

Aanbevelingen:

Met patiënte

Is de patiënte geïnformeerd over de palliatieve mogelijkheden. Is duidelijk wie de hoofdbehandelaar is?

Intramuraal

Een eventueel behandelplan wordt vastgesteld in de oncologiebespreking, waarbij besproken wordt wie welk deel van de behandeling op zich neemt. Zo nodig wordt overlegd met het pijnteam en het psychosociale team over verdere hulp.

Transmuraal

Met de huisarts worden afspraken gemaakt over de benodigde zorg.

Nacontrole en nazorg

Aanbevelingen:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Follow-up controles

Aanbevelingen:

De werkgroep adviseert dat iedere patiënt mondelinge en schriftelijke voorlichting krijgt over de periode van herstel na afloop van de behandeling en de follow-up, over mogelijke symptomen van een recidief, alsmede contactnummer(s) waarmee ze bij symptomen snel toegang tot consult en diagnostiek krijgt. Hierbij verdient het aanbeveling de behoefte aan psychosociale zorg (zie de richtlijn ['detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)), lotgenotencontact en deelname aan [Herstel & Balans](#) te inventariseren en zonodig gericht te verwijzen.

Het is aan te bevelen bij de follow-up controles een algemeen en gynaecologisch/bekkenonderzoek inclusief recto-vaginaal toucher te verrichten. Routinematig afnemen van vaginatop cytologie is niet aan te bevelen. Aanvullend onderzoek (CT, MR, PET scans, echo, Ca-125) lijkt alleen zinvol op indicatie.

Controlefrequentie:

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

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

Literatuurbespreking:

Er zijn twee systematische reviews over follow-up die enigszins antwoord op de vraag geven.

^{30 45} Daarnaast is de Canadese en de ACOG-richtlijn over follow-up na een endometriumcarcinoom geraadpleegd. ^{4 30} Omdat er geen RCT's of andere prospectieve onderzoeken over follow-up na een endometriumcarcinoom gepubliceerd zijn, hebben beide systematische reviews artikelen geïnccludeerd die van matige methodologische kwaliteit zijn (retrospectief, soms kleine populaties). Op dit moment leveren deze artikelen de best mogelijke evidence over het thema follow-up (niveau 2). Een van de twee reviews is gebruikt voor het opstellen van de Canadese richtlijn. ³⁰

De gevonden literatuur geeft weinig informatie over de invloed van follow-up controles op het opsporen van recidieven, op de (ziektevrije) overleving of op kwaliteit van leven. Er zijn geen artikelen gevonden die als doel hadden te onderzoeken waaruit follow-up controles zouden moeten bestaan en in welke frequentie deze zouden moeten worden uitgevoerd. De follow-up controles die genoemd worden in de artikelen zijn gebaseerd op vaststaand beleid van het betreffende ziekenhuis. Er is ook geen literatuur gevonden die het follow-up traject beschrijft bij verschillende behandelvormen of bij verschillende vormen van endometriumcarcinoom.

Invloed follow-up controles op opsporing van recidieven

Na een curatieve behandeling voor endometriumcarcinoom ontwikkelt ongeveer 13% van de vrouwen een recidief. ³⁰ Volgens de tweede review blijkt dat 8.5-19% van de vrouwen een recidief ontwikkelt. ⁴⁵ Van de recidieven is ongeveer 75% symptomatisch en 25% asymptomatisch, respectievelijk 8,5-54% asymptomatisch. ^{30 45} Bij ongeveer 40% van de recidieven gaat het om een locoregionaal recidief (vagina en/of bekken), en bij ongeveer 60% om een recidief op afstand. ³⁰ De tijd tussen de primaire curatieve behandeling en het ontwikkelen van een recidief ligt voor de grote meerderheid tussen dertien en 22 maanden. Van de recidieven wordt 65-95% in de eerste drie jaar na de eerste potentiële primaire curatieve behandeling opgespoord. Vijf jaar na de primaire behandeling worden weinig nieuwe recidieven meer opgespoord.

Waaruit moeten de follow-up controles bestaan?

Het detectiepercentage van asymptomatische recidieven varieerde van 5-33% via algemeen lichamelijk onderzoek, 5-21% via een CT-scan van het buik/bekkengebied, 4-13% via buikechografie, 0-14% via röntgen thorax, 0-4% via cytologie van de vaginatop, en 15% via de tumormarker CA-125. Aangezien de meerderheid van de recidieven op basis van symptomen wordt opgespoord, wordt geadviseerd patiënten in het natraject uitgebreide informatie en schriftelijke voorlichting over mogelijke symptomen van een recidief te geven, alsmede contactnummer(s) waarmee ze bij symptomen snel toegang tot consult en diagnostiek kunnen krijgen. Het is aannemelijk dat de meerderheid van de recidieven opgespoord kan worden door goede voorlichting te geven aan de patiënt zich bij symptomen van een recidief te melden. Alle patiënten (laag en hoog risico) krijgen bij de follow-up controles een algemeen onderzoek en een gynaecologisch/bekkenonderzoek inclusief recto-vaginaal toucher. Routinematig afnemen van vaginatop cytologie wordt niet aanbevolen. Aanvullend onderzoek (CT, echo, CA-125, etc.) wordt alleen aanbevolen bij aanwezigheid van symptomen en/of verdenking op recidief.

Frequentie van follow-up controles

In de literatuur ontbreekt wetenschappelijke onderbouwing van de frequentie van follow-up controles. Ook is er geen eenduidigheid over het follow-up traject. Meestal duurt het follow-up traject tot en met vijf jaar na de eerste potentieel curatieve behandeling. Gezien de verhoogde kans op een recidief in de eerste drie jaar na de primaire behandeling is het aannemelijk dat relatief frequente controles met name in de eerste drie jaar zinvol zijn. Meestal worden in de eerste twee jaar na curatieve behandeling elke drie tot vier maanden controles gedaan, een tot vier controles in het derde jaar, en een à twee controles in het vierde en vijfde jaar. De ACOG-richtlijn adviseert patiënten die geen radiotherapie hebben gehad na operatie elke drie tot vier maanden gedurende twee tot drie jaar te volgen en daarna twee keer per jaar. ⁴

Verschilt het follow-up traject bij verschillende behandelvormen en bij verschillende vormen van endometriumcarcinoom?

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar follow-up controles bij verschillende behandelvormen. Van de patiënten met een laag risico op recidieven krijgt 1-3% een recidief. Van de patiënten met een hoger risico op recidieven krijgt 8-19% een recidief. ³⁰ De Canadese richtlijn maakt daarom voor het beleid van de follow-up controles onderscheid in een laag en hoog risico op recidieven:

- voor patiënten met een chirurgisch en pathologisch bevestigd *laag risico* op recidieven (FIGO 1988 stadium IA/IB (FIGO 2009 stadium IA) graad 1 of 2) vinden follow-up controles in de eerste drie jaar halfjaarlijks of jaarlijks plaats en in de volgende twee jaar jaarlijks.
- voor patiënten met een chirurgisch en pathologisch bevestigd *hoger risico* op recidieven (FIGO 1988 stadium IB (FIGO 2009 stadium IA) graad 3, of FIGO 1988 stadium IC (FIGO 2009 stadium IB) of een gevorderd stadium) vinden follow-up controles in de eerste drie jaar elke drie tot zes maanden plaats en de volgende twee jaar halfjaarlijks.

Alle patiënten (laag en hoog risico) krijgen bij de follow-up controles een algemeen onderzoek en een gynaecologisch/bekkenonderzoek inclusief recto-vaginaal toucher.

Invloed follow-up controles op (ziektevrije) overleving en kwaliteit van leven

Er is geen informatie beschikbaar die de invloed van follow-up controles op (ziektevrije) overleving beschrijft. Wel wordt het belang van vroegtijdige diagnose en behandeling van locoregionaal recidief benoemd, daar veel lokale recidieven potentieel curabel zijn.

Er zijn geen publicaties gevonden die betrekking hebben op de impact van follow-up op de kwaliteit van leven. Het is moeilijk om bij patiënten de mate van geruststelling of psychologische impact als gevolg van follow-up controles te meten.

Conclusies:

Niveau 1	Het is aangetoond dat 10-17% van de patiënten met stadium I-II endometriumcarcinoom een recidief ontwikkelt, waarbij de meeste recidieven zich voordoen in de eerste twee tot drie jaar na de primaire behandeling. Blake et al. 2009, Creutzberg et al. 2000, Keys et al. 2004 ^{11 21 46}
Niveau 2	Het is aannemelijk dat de waarde van follow-up controles beperkt is ten aanzien van het opsporen van recidieven, daar slechts 23% van de recidieven asymptomatisch blijkt.

	Fung-Kee-Fung et al. 2006, Kew et al. 2005 30 45
Niveau 3-4	Er is weinig evidence over de invloed van follow-up controles op het opsporen van recidieven, op de (ziektevrije) overleving of op de kwaliteit van leven bij verschillende behandelvormen of bij verschillende vormen van endometriumcarcinoom. Vorm en frequentie van follow-up controles zijn doorgaans gebaseerd op historie of consensus. Fung-Kee-Fung et al. 2006, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2005 30 4

Overwegingen:

Aangezien de meerderheid van de recidieven op basis van symptomen wordt opgespoord, wordt geadviseerd mondelinge en schriftelijke voorlichting over mogelijke symptomen van een recidief te geven, alsmede contactnummer(s) waarmee patiënten bij symptomen snel toegang tot consult en diagnostiek kunnen krijgen. Het is aannemelijk dat door counseling van de patiënt te letten op mogelijke symptomen, (zoals bijvoorbeeld vaginaal of rectaal bloedverlies, verandering van afscheiding, langdurige pijnklachten, ontstaan van lymfoedeem) en zich dan te melden, de meerderheid van de recidieven opgespoord kan worden. Het uitvoeren van deze mondelinge en schriftelijke voorlichting aan de patiënt zou, gezien het grote belang hiervan, kunnen gelden als kwaliteitsindicator. Daar het is aangetoond dat de kans op een recidief de eerste twee tot drie jaar na de primaire behandeling het grootst is, adviseert de werkgroep om (vooral bij patiënten die nog geen radiotherapie gehad hebben) gedurende de eerste twee jaar follow-up om de drie tot vier maanden toe te passen, en in het derde jaar om de vier tot zes maanden, erna jaarlijks tot vijf jaar na de behandeling. Overweging hierbij vormt psychosociale begeleiding (zie richtlijn "[Detecteren behoefte psychosociale zorg](#)"), lotgenotencontact, of verwijzing naar het revalidatieprogramma [Herstel & Balans](#) (zie ook richtlijn "[Herstel na kanker](#)"). Alle patiënten krijgen bij de follow-up controles een algemeen onderzoek en een gynaecologisch/bekkenonderzoek inclusief recto-vaginaal toucher. Routinematig afnemen van vaginatop cytologie wordt niet aanbevolen. Aanvullend onderzoek (CT, MRI, PET-scans, echo, Ca-125) alleen op indicatie.

Verpleegkundige en ondersteunende zorg**Aanbevelingen:**

Screening van psychosociale behoeften dient plaats te vinden. Zie richtlijn "[Detecteren behoefte psychosociale zorg](#)".

Inschakelen van psychosociale hulpverlener (zoals oncologisch of sociaal verpleegkundige, maatschappelijk werker, geestelijk verzorger, en op indicatie psycholoog, psychiater of seksuoloog) kan aangewezen zijn. Wijs patiënte ook op de mogelijkheid van lotgenotencontact en de patiëntenvereniging stichting OLIJF (zie [bijlage 22](#)).

TNM-Classificatie

Aanbevelingen:

UICC TNM-classificatie (verplicht voor multidisciplinaire richtlijnen van solide tumoren).

TNM/Klinisch/FIGO

Minimaal vereist onderzoek om de T-categorie te bepalen:

- gynaecologisch onderzoek
- curettage
- cystoscopie bij verdenking op ingroei in de blaas (FIGO IVA)
- rectoscopie bij verdenking op ingroei in de darm (FIGO IVA)
- CT-scan abdomen bij verdenking op extrapelviene uitbreiding

Minimaal vereist onderzoek om de N-categorie te bepalen:

- CT-scan abdomen bij verdenking op iliacale of para-aortale kliermetastasen

Minimaal vereist onderzoek om de M-categorie te bepalen:

- Röntgen-thorax

TNM classificatie en FIGO 1988 en 2009 stadiering voor endometriumcarcinoom

Klinisch	FIGO 1988	TNM	FIGO 2009	FIGO Corpus Uteri 2009
I	I/IIA* IA/B* C*	T1 T1a T1b	I* IA* IB*	Tumor confined to corpus uteri No or less than half myometrial invasion More than half myometrial invasion
II	IIB*	T2	II*	Tumor invades cervical stroma, but does not extend beyond the uterus**
III	III* IIIA* IIIB* IIIC*	T3 and/or N1 T3a T3b T1-3N1	III* IIIA* IIIB* IIIC* • IIIC ₁ • IIIC ₂	Local and/or regional spread of the tumor Tumor invades the serosa and/or adnexae# Vaginal and/or parametrial involvement Metastases to pelvic and/or para-aortic lymph nodes • positive pelvic nodes • positive para-aortic nodes with or without positive pelvic nodes
IV	IV* IVa IVb	T4 and/or M1 T4 T1-4NxM1	IV* IVa IVb	Tumor invades bladder and/or bowel mucosa, and/or distant metastases Invasion of bladder/bowel mucosa Distant metastasis, including intra-abdominal metastases and/or inguinal lymph nodes
* Either G1, G2 or G3. ** Endocervical glandular involvement only should be considered as Stage I and no more as Stage II. # In the presence of adnexal involvement, positive cytology upstages Stage IIIA to IIIC.				

Bijlagen

Aanbevelingen:

Overzicht van alle in de richtlijn voorkomende bijlagen:

- [bijlage 1](#): Leden van de WOG richtlijnwerkgroep endometriumcarcinoom
- [bijlage 2](#): Geïntervieweerde knelpunten
- [bijlage 3](#): Uitgangsvragen
- [bijlage 4](#): Samenstelling werkgroep
- [bijlage 5](#): Onafhankelijkheid werkgroepleden
- [bijlage 6](#): Wetenschappelijke onderbouwing
- [bijlage 7](#): Literatuursearches
- [bijlage 8](#): Betrokken verenigingen
- [bijlage 9](#): Actualisatie
- [bijlage 10](#): Implementatie
- [bijlage 11](#): Houderchap richtlijn
- [bijlage 12](#): Juridische betekenis
- [bijlage 13](#): IKC's
- [bijlage 14](#): AGREE
- [bijlage 15](#): Abnormaal postmenopauzaal bloedverlies
- [bijlage 16](#): Endometriumhyperplasie en intraepitheliaal carcinoom
- [bijlage 17](#): Vijfjaarsoverleving endometriumcarcinoom
- [bijlage 18](#): Genetische predispositie: Lynch syndroom
- [bijlage 19](#): Tamoxifengebruik
- [bijlage 20](#): Echografie
- [bijlage 21](#): Poliklinische endometriumsampling
- [bijlage 22](#): Stichting Olijf
- [bijlage 23](#): Overzicht van initiële en adjuvante behandeling
- [bijlage 24](#): Chirurgische stadiëringsprocedure
- [bijlage 25](#): Radiotherapie

Referenties

1 - Aapro MS

Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G, Chevallier B, van der Burg ME, Poveda A, et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. [Ann Oncol 2003;14\(3\):441-8.](#)

2 - Akram T

Akram T, Maseelall P and Fanning J. Carboplatin and paclitaxel for the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. [Am J Obstet Gynecol 192 \(5\) \(2005\). pp. 1365–1367.](#)

3 - Alobaid A

Alobaid A, Bruchim I, Verkooijen H, Gauthier P, Petignat P. Adjuvant therapy for patients with stage I papillary serous endometrial cancer. [Eur J Surg Oncol 2006;32\(3\):358-62.](#)

4 - American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of endometrial cancer. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2005 Aug. 13 p. (ACOG practice bulletin; no. 65).

5 - Arimoto T

Arimoto T, S. Nakagawa, T. Yasugi, H. Yoshikawa, K. Kawana and T. Yano et al. Treatment with paclitaxel plus carboplatin, alone or with irradiation, of advanced or recurrent endometrial carcinoma. [Gynecol Oncol 104 \(1\) \(2007\). pp. 32–35.](#)

6 - Avila ML

Avila ML, Ruiz R, Cortaberria JR, Rivero B, Ugalde FJ. Assessment of cervical involvement in endometrial carcinoma by hysteroscopy and directed biopsy. [Int J Gynecol Cancer. 2008;18\(1\):128-131.](#)

7 - Baak JP

Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uytterlinde AM, Orbo A, Palazzo J, Fiane B, Løvslett K, Burger C, Voorhorst F, Verheijen RH. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. [Cancer. 2005 Jun 1;103\(11\):2304-12.](#)

8 - Ball HG

Ball HG, J.A. Blessing, S.S. Lentz and D.G. Mutch. A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. [Gynecol Oncol 62 \(2\) \(1996\). pp. 278–281.](#)

9 - Benedetti PP

Benedetti PP, Basile S, Maneschi F, Alberto LA, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. [J Natl Cancer Inst 2008 Dec 3;100\(23\):1707-16.](#)

10 - Bijen CB

Bijen CB, de Bock GH, ten Hoor KA, Nijman HW, Hollema H, Mourits MJ. Role of endocervical curettage in the preoperative staging of endometrial carcinoma. [Gynecol Oncol. 2009;112:521-525.](#)

11 - Blake P

Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, Eisenhauer E, Bacon M, Tu D, Parmar MK, Amos C, Murray C, Qian W: Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. [Lancet 10-1-2009;373:137-146.](#)

12 - Boruta DM

Boruta DM, Gehrig PA, Fader AN, Olawaiye AB: Management of women with uterine papillary serous cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. [Gynecol Oncol 2009; 115:142-153.](#)

13 - Bristow R

Bristow R, Asrari F, Trimble E, Montz F. Extended surgical staging for uterine papillary serous carcinoma: survival outcome of locoregional (Stage I-III) disease. [Gynecol Oncol 2001;81:279-86.](#)

14 - Bruner DW

Bruner DW, Barsevick A, Tian C, Randall M, Mannel R, Cohn DE, Sorosky J, Spiertos NM: Randomized trial results of quality of life comparing whole abdominal irradiation and combination chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study. [Qual Life Res 2007;16:89-100.](#)

15 - Carey MS

Carey MS, Gawlik C, Fung-Kee-Fung M, Chambers A, Oliver T. Systematic review of systemic therapy for advanced or recurrent endometrial cancer. [Gynecol Oncol 2006;101\(1\):158-67.](#)

16 - Chan JK

Chan JK, Kapp DS. Role of complete lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer. [Lancet Oncol 2007 Sep;8\(9\):831-41.](#)

17 - Cicinelli E

Cicinelli E, Marinaccio M, Barba B, Tinelli R, Colafiglio G, Pedote P, Rossi C, Pinto V. Reliability of diagnostic fluid hysteroscopy in the assessment of cervical invasion by endometrial carcinoma: a comparative study with transvaginal sonography and MRI. [Gynecol Oncol. 2008;111\(1\):55-61.](#)

18 - Clement PB

Clement PB, Young RH. Non-endometrioid carcinomas of the uterine corpus: A review of their pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. [Adv Anat pathol. Volume 11, number 3, May 2004. 117-142.](#)

19 - Crawford SC

Crawford SC, De Caestecker L, Gillis CR, Hole D, Davis JA, Penney G, Siddiqui NA; Staging quality is related to the survival of women with endometrial cancer: a Scottish population based study. Deficient surgical staging and mission of adjuvant radiotherapy is associated with poorer survival of women diagnosed with endometrial cancer in Scotland during 1996 and 1997. [Br J Cancer. 2002 Jun 17;86\(12\):1837-42.](#)

20 - Creasman WT

Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB: Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology. Group Study. [Cancer 1987;60\(8 Suppl\):2035-41.](#)

21 - Creutzberg CL

Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M: Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. [Lancet 2000;355:1404-1411.](#)

22 - Decruze SB

Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. [Int J Gynecol Cancer 2007;17\(5\):964-78.](#)

23 - Deeks E

Deeks E: Local therapy in endometrial cancer: evidence based review. [Curr Opin Oncol 2007;19:512-515.](#)

24 - Dietrich CS

Dietrich CS, Modesitt CS, DePriest PD, Ueland FR, Wilder J, Reedy MB, Pavlik EJ, Kryscio R, Cibull M, Giesler J, Manahan K, Huh W, Cohn D, Powell M, Slomovitz B, Higgins RV, Merritt W, Hunter J, Puls L, Gehrig P, Nagell JR van: The efficacy of adjuvant platinum-based chemotherapy in Stage I uterine papillary serous carcinoma (UPSC). [Gynecologic Oncology 2005;99:557-563.](#)

25 - Elit L

Elit L, Kwon J, Bentley J, Trim K, Ackerman I, Carey M: Optimal management for surgically stage 1 serous

cancer of the uterus. [Gynecologic Oncology 2004;92:240-246.](#)

26 - Fader

Fader , Drake RD, O'Malley DM, Gibbons HE, Huh WK, Havrilesky LJ, Gehrig PA, Tuller E, Axtell AE, Zanotti K:

Platinum/taxane-based chemotherapy with or without radiation therapy favorably impacts survival outcomes in stage I uterine papillary serous carcinoma. [Cancer 2009;115:2119-27.](#)

27 - Fishman A

Fishman A, Altaras M, Bernheim J, Cohen I, Beyth Y, Tepper R. The value of transvaginal sonography in the preoperative assessment of myometrial invasion in high and low grade myometrial cancer and in comparison to frozen section in grade 1 disease. [Eur J Gynecol Oncol 2000;21:128-130.](#)

28 - Fleming GF

Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. [J Clin Oncol 2004;22\(11\):2159-66.](#)

29 - Fujimura H

Fujimura H, Kikkawa F, Oguchi H, Nakashima N, Mizutani S: Adjuvant chemotherapy including cisplatin in endometrial carcinoma. [Gynecol Obstet Invest 2000;50:127-132.](#)

30 - Fung-Kee-Fung M

Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T; Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up after Primary Therapy for Endometrial Cancer: A Clinical Practice Guideline. Ontario: Program in Evidence-Based Care, Cancer Care Ontario, 2006. [Gynecol Oncol. 2006 Jun;101\(3\):520-9.](#)

31 - Gallion HH

Gallion HH, Brunetto VL, Cibull M, Lentz SS, Reid G, Soper JT, et al. Randomized phase III trial of standard timed doxorubicin plus cisplatin versus circadian timed doxorubicin plus cisplatin in stage III and IV or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. [J Clin Oncol 2003;21\(20\):3808-13.](#)

32 - Gien L

Gien L, Kwon J, Oliver T, Fung-Kee-Fung M. Gynecology Cancer Disease Site Group. Adjuvant Hormonal Therapy for Stage I Endometrial Cancer: Recommendations. 2007. Ontario, Program in Evidence-Based Care, Cancer Care Ontario. [Curr Oncol. 2008 Jun;15\(3\):126-35.](#)

33 - Goff BA

Goff BA, Kato D, Schmidt RA, Ek M, Ferry JA, Muntz HG, Cain JM, Tamimi HK, Figge DC, Greer BE. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread. [Gynecol Oncol 54 \(1994\), pp. 264-268.](#)

34 - Greven K

Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesi J, Cooper J, Burke T: Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. [Gynecol Oncol 2006; 103:155-159.](#)

35 - Grice J

Grice J, Ek M, Greer B et al. Uterine papillary serous carcinoma: evaluation of long-term survival in surgically staged patients. [Gynecol Oncol 1998;69:69-73.](#)

36 - Havrilesky L

Havrilesky L, Secord A, Bae-Jump V, Ayeni T, Calingaert B, Clarke-Pearson D, Berchuck A; Gehrig P. Outcomes in surgical stage I papillary serous carcinoma. [Gynecol Oncol 2007;105:677-82.](#)

37 - Hecht JL

Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. [J Clin Oncol 2006;24\(29\):4783-4791.](#)

38 - Hogberg T

Hogberg T, Rosenberg P, Kristensen G, De Oliveira CF, de Pont Christensen R, Sorbe B, Lundgren C, Salmi T, Andersson H, Reed N. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT) ± chemotherapy (CT) in early-stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991). Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 25[18S], 5503. 2007.

39 - Homesley HD

Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, Long HJ, Cella D, Spiratos NM, Morris RT, DeGeest K, Lee R, Montag A. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. [Gynecol Oncol 2009;112:543-552](#).

40 - Horowitz

Horowitz NS, Dehdashti F, Herzog TJ, Rader JS, Powell MA, Gibb RK, Grigsby PW, Siegel BA & Mutch DG. (2004) Prospective evaluation of FDG-PET for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastasis in uterine corpus cancer. [Gynecol. Oncol. 95: 546-551](#).

41 - Huh W

Huh W, Powell M, Leath C et al. Uterine papillary serous carcinoma: comparisons of outcomes in surgical stage I patients with and without adjuvant therapy. [Gynecol Oncol 2003;91:470-5](#).

42 - Humber CE

Humber CE, Tierney JF, Symonds RP, Collingwood M, Kirwan J, Williams C, et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. [Ann Oncol 2007;18\(3\):409-20](#).

43 - Johnson N

Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. [BJOG 2007;114:1313-1320](#).

44 - Kelly MG

Kelly MG, O'Malley DM, Hui P, McAlpine J, Yu H, Rutherford TJ, Azodi M, Schwartz PE. Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum-based chemotherapy. [Gynecologic Oncology 2005;98:353-359](#).

45 - Kew FM

Kew FM, Roberts AP, Cruickshank DJ. The role of routine follow-up after gynecological malignancy. [Int J Gynecol Cancer. 2005 May-Jun;15\(3\):413-9](#).

46 - Keys HM

Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spiratos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92:744-751.

47 - Kinkel K

Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, Hricak H. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. [Radiology. 1999;212\(3\):711-718](#).

48 - Kitchener H

Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. [Lancet 2009 Jan 10;373\(9658\):125-36](#).

49 - Klopp AH

Klopp AH, Jhingran A, Ramondetta L, Lu K, Gershenson DM, Eifel PJ. Node-positive adenocarcinoma of the endometrium: outcome and patterns of recurrence with and without external beam irradiation. [Gynecol Oncol 2009; 115:6-11](#).

50 - Kong A

Kong A, Johnson N, Cornes P, Simera I, Collingwood M, Williams C, Kitchener H. Adjuvant radiotherapy

for stage I endometrial cancer. [Cochrane Database Syst Rev 2007;CD003916](#).

51 - Kong A

Kong A, Simera I, Collingwood M, Williams C, Kitchener H. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. [Ann Oncol 2007;18:1595-1604](#).

52 - Köse G

Köse G, Aka N, Api M. Preoperative assessment of myometrial invasion and cervical involvement of endometrial cancer by transvaginal ultrasonography. [Gynecol Obstet Invest. 2003;56\(2\):70-76](#).

53 - Kuoppala T

Kuoppala T, Maenpää J, Tomas E, Puistola U, Salmi T, Grenman S, Lehtovirta P, Fors M, Luukkaala T, Sipilä P. Surgically staged high-risk endometrial cancer: randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemo-radiotherapy. [Gynecol Oncol 2008;110:190-195](#).

54 - Kwon JS

Kwon JS, Abrams J, Sugimoto A, Carey MS. Is adjuvant therapy necessary for Stage IA and IB uterine papillary serous carcinoma and clear cell carcinoma after surgical staging? [Int J Gynecol Cancer 2008; 18, 820-824](#).

55 - Look K

Look K. Stage I-II endometrial adenocarcinoma evolution of therapeutic paradigms: the role of surgery and adjuvant radiation. [Int J Gynecol Cancer 2002;12\(3\):237-49](#).

56 - Lukka H

Lukka H, Chambers A, Fyles A, Thephamongkhon K, Fung-Kee-Fung M, Elit L, Kwon J: Adjuvant radiotherapy in women with stage I endometrial cancer: a systematic review. [Gynecol Oncol 2006;102:361-368](#).

57 - Maggi R

Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, Colombo A, Fossati R: Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. [Br J Cancer 2006; 95:266-271](#).

58 - Manfredi R

Manfredi R, Mirk P, Maresca G, Margariti PA, Testa A, Zannoni GF, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. [Radiology. 2004;231\(2\):372-378](#).

59 - Mariani A

Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Aletti G, Podratz KC: Stage IIIC endometrioid corpus cancer includes distinct subgroups. [Gynecol Oncol 2002; 87:112-117](#).

60 - Mariani A

Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: Is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? [American Journal of Obstetrics and Gynecology 2000; 182:1506-1516](#).

61 - Martin-Hirsch PL

Martin-Hirsch PL, Lilford RJ, Jarvis GJ: Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: review and meta-analyses of published randomised controlled trials. [Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;65:201-207](#).

62 - McMeekin DS

McMeekin DS, Filiaci VL, Thigpen JT, et al. The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: a Gynecologic Oncology Group study. [Gynecol Oncol 106:16-22, 2007](#).

63 - Michener CM

Michener CM, G. Peterson, B. Kulp, K.D. Webster and M. Markman, Carboplatin plus paclitaxel in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma, [J Cancer Res Clin Oncol 131 \(9\) \(2005\), pp.](#)

[581-584.](#)

64 - [Nakamura T](#)

Nakamura T, Y. Onishi, F. Yamamoto, S. Kouno, Y. Maeda and M. Hatae, Evaluation of paclitaxel and carboplatin in patients with endometrial cancer, [Gan To Kagaku Ryoho 27 \(2\) \(2000\), pp. 257-262.](#)

65 - [Nasi F](#)

Nasi F, Fiocchi F, Pecchi A, Rivasi F, Torricelli P. MRI evaluation of myometrial invasion by endometrial carcinoma. Comparison between fast-spin-echo T2w and coronal-FMPSPGR Gadolinium-Dota-enhanced sequences. [Radiol Med. 2005;110:199-210.](#)

66 - [Nout RA](#)

Nout RA, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Stenfort Kroese MC, van Bunningen BN, Smit VT, Nijman HW, van den Tol PP, Creutzberg CL: Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. [J Clin Oncol 2009; 27:3547-3556.](#)

67 - [Nout RA](#)

Nout RA, Smit VTHB, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, van der Steen-Banasik EM, Mens JWM, Slot A, Stenfort Kroese MC, van Bunningen BNFM, Ansink AC, van Putten WLJ, Creutzberg CL: Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial carcinoma of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. [Lancet 2010;375:816-823.](#)

68 - [Olawaiye AB](#)

Olawaiye AB, Boruta DM: Management of women with clear cell endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. [Gynecol Oncol 2009; 113:277-283.](#)

69 - [Ortashi O](#)

Ortashi O, Jain S, Emmanuel O, Henry R, Wood A, Evans J. Evaluation of the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of preoperative magnetic resonance imaging for staging endometrial cancer. A prospective study of 100 cases at the Dorset Cancer Centre. [Eur J of Obstet & Gynecol and Reprod Biol 2008;137:232-235.](#)

69 - [Wright JD](#)

Wright JD, Fiorelli J, Kansler AL, Burke WM, Schiff PB, Cohen CJ, Herzog TJ: Optimizing the management of stage II endometrial cancer: the role of radical hysterectomy and radiation. [Am J Obstet Gynecol 2009; 200:419-7.](#)

70 - [Pandya KJ](#)

Pandya KJ, Yeap BY, Weiner LM, Krook JE, Erban JK, Schinella RA, et al. Megestrol and tamoxifen in patients with advanced endometrial cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E4882). [Am J Clin Oncol 2001;24\(1\):43-6.](#)

71 - [Pecorelli S](#)

Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. [Int J Gynaecol Obstet 2009;105:103-104.](#)

72 - [Pectasides D](#)

Pectasides D, Xiros N, Papaxoinis G, Pectasides E, Sykiotis C, Koumariou A, Psyrris A, Gaglia A, Kassanos D, Gouveris P, Panayiotidis J, Fountzilas G, Economopoulos T. Carboplatin and paclitaxel in advanced or metastatic endometrial cancer. [Gynecol Oncol. 2008 May;109\(2\):250-4.](#)

73 - [Polyzos NP](#)

Polyzos NP, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis JPA. Randomized evidence on chemotherapy and hormonal therapy regimens for advanced endometrial cancer: An overview of survival data. [Eur J Cancer 2006;42:319-326.](#)

74 - [Price FV](#)

Price FV, Chamber SK, Carcangiu ML, Kohorn EI, Schwartz PE and Chambers JT, Intravenous CDDP,

doxorubicin and cyclophosphamide in the treatment of uterine papillary serous carcinoma (UPSC). [Gynecol Oncol 51 \(1993\), pp. 383–389.](#)

75 - Randall ME

Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirto NM, Mannel RS, Fowler J, Thigpen JT, Benda JA: Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. [J Clin Oncol 2006; 24:36-44.](#)

76 - Reed N

Reed N. Endometrial cancer: adjuvant treatment of endometrial cancer--radiotherapy, chemotherapy or both. [Ann Oncol 2008; 19 Suppl7:vii67-vii69.](#)

77 - Saez F

Saez F, Urresola A, Larena JA, Martin JI, Pijuan JI, Schneider J, et al. Endometrial carcinoma: assessment of myometrial invasion with plain and gadolinium-enhanced MR imaging. [J of Magnetic Resonance Imaging 2000;12: 460-466.](#)

78 - Savelli L

Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. [Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;31\(5\):560-566.](#)

79 - Scudder SA

Scudder SA, Liu PY, Wilczynski SP, Smith HO, Jiang C and Hallum AV 3rd et al., Southwest Oncology Group. Paclitaxel and carboplatin with amifostine in advanced, recurrent, or refractory endometrial adenocarcinoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group, [Gynecol Oncol 96 \(3\) \(2005\), pp. 610–615.](#)

80 - Secord AA

Secord AA, Havrilesky LJ, O'malley DM, Bae-Jump V, Fleming ND, Broadwater G, Cohn DE, Gehrig PA: A multicenter evaluation of sequential multimodality therapy and clinical outcome for the treatment of advanced endometrial cancer. [Gynecol Oncol 2009; 114:442-447.](#)

81 - Seki H

Seki H, Takano T, Sakai K. Value of dynamic MR imaging in assessing endometrial carcinoma involvement of the cervix. [AJR Am J Roentgenol. 2000;175\(1\):171-176.](#)

82 - Selman

Selman, T. J., Mann, C. H., Zamora, J. & Khan, K. S. (2008) A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. [BMC. Womens Health 8: 8.](#)

83 - Slomovitz B

Slomovitz B, Burke T, Eifel P et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. [Gynecol Oncol 2003;91:463-9.](#)

84 - Sorbe B

Sorbe B, Andersson H, Boman K, Rosenberg P and Kalling M. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel-long-term follow-up. [Int J Gynecol Cancer \(Oct 18 2007\).](#)

85 - Susumu N

Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, Kudo R: Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. [Gynecol Oncol 2008; 108:226-233.](#)

86 - Suzuki

Suzuki, R., Miyagi, E., Takahashi, N., Sukegawa, A., Suzuki, A., Koike, I., Sugiura, K., Okamoto, N., Inoue, T. & Hirahara, F. (2007) Validity of positron emission tomography using fluoro-2-deoxyglucose for the preoperative evaluation of endometrial cancer. [Int. J. Gynecol. Cancer 17: 890-896.](#)

87 - Thigpen JT

Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. [J Clin Oncol 1999;17\(6\):1736-44.](#)

88 - Thigpen JT

Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, Malfetano J, DuBeshter B, Burger RA, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. [J Clin Oncol 2004;22\(19\):3902-8.](#)

89 - Thunnissen FBJM

Thunnissen FBJM, Ambergen AW, Koss M, Travis WD, O'Leary TJ, Ellis IO. Mitotic counting in surgical pathology: sampling bias, heterogeneity and statistical uncertainty. [Histopathology 2001;39:1-8.](#)

90 - Trimble CL

Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ, Alberts D, Curtin J. Concurrent endometrial carcinoma in woman with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. [Cancer 2006;106\(4\):729-731.](#)

91 - Tsili AC

Tsili AC, Tsampoulas C, Dalkalitsis N, Stefanou D, Paraskevaides E, Efremidis SC. Local staging of endometrial carcinoma: role of multidetector CT. [Eur Radiol. 2008;18\(5\):1043-1048.](#)

92 - Vaidya AP

Vaidya AP, Littell R, Krasner C, Duska LR. Treatment of uterine papillary serous carcinoma with platinum-based chemotherapy and paclitaxel. [Int J Gynecol Cancer. 2006 Jan-Feb;16 Suppl 1:267-72.](#)

93 - Vandenput I

Vandenput I, Van Calster B, Capoen A, Leunen K, Berteloot P, Neven P, Moerman P, Vergote I, Amant F. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in patients with serous endometrial cancer with transperitoneal spread (stage IV): a new preferred treatment? [Br J Cancer. 2009 Jul 21;101\(2\):244-9.](#)

94 - Vasconcelos C

Vasconcelos C, Félix A, Cunha TM. Preoperative assessment of deep myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging and histopathologic evaluation. [J Obstet Gynaecol. 2007;27\(1\):65-70.](#)

95 - Weber B

Weber B, et al. What is the best chemotherapy regimen in recurrent or advanced endometrial carcinoma? Preliminary results. Proc ASCO 2004, #1819

97 - Zanotti KM

Zanotti KM, Belinson JL, Kennedy AW, Webster KD, Markman M. The use of paclitaxel and platinum-based chemotherapy in uterine papillary serous carcinoma. [Gynecol Oncol. 1999 Aug;74\(2\):272-7.](#)

98 - Gien L

Gien L, Kwon J, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M. Adjuvant hormonal therapy for stage I endometrial cancer. [Curr Oncol 2008;15:126-135.](#)

99 - Wright JD

Wright JD, Fiorelli J, Kansler AL, Burke WM, Schiff PB, Cohen CJ, Herzog TJ. Optimizing the management of stage II endometrial cancer: the role of radical hysterectomy and radiation. [Am J Obstet Gynecol 2009; 200:419-7.](#)

Bijlagen

1. Leden van de werkgroep

Samenstelling van de WOG richtlijnwerkgroep endometriumcarcinoom:

- C.L. Creutzberg, radiotherapeut-oncoloog (LPRGT)
- W.J. van Driel, gynaecologisch oncoloog (NVOG)
- C.J. Grimbergen, verpleegkundige (V&VN)
- H. Hollema, patholoog (NVVP)
- V.H.W.M. Jongen, gynaecoloog (NVOG)
- J.G.A.M. van der Knaap, procesbegeleider (VIKC)
- R.F.P.M. Kruitwagen, gynaecologisch oncoloog (NVOG)
- P.B. Ottevanger, internist-oncoloog (NVMO/ NIV)
- B.M. Pijlman, gynaecologisch oncoloog (NVOG)
- C. Postma-Vrieselaar, Stichting Olijf (NFK)
- E.M. van der Steen-Banasik, radiotherapeut-oncoloog (LPRGT)
- E.J.M. Stoffer-Brink, procesbegeleider (VIKC)
- A.M. Westermann, internist-oncoloog (NVMO/ NIV)

Samenstelling van de Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie (CRGO):

Voorzitter: W.J. van Driel, gynaecologisch oncoloog

Leden:

- M.E.L. van der Burg, internist-oncoloog
- C.L. Creutzberg, radiotherapeut-oncoloog
- H. Hollema, patholoog
- I.M. Jürgenliemk-Schulz, radiotherapeut-oncoloog
- R.F.P.M. Kruitwagen, gynaecologisch oncoloog
- G.G. Kenter, gynaecologisch oncoloog
- L.C.H.W. Lutgens, radiotherapeut-oncoloog
- L.F.A.G. Massuger, gynaecologisch oncoloog
- M.J.E. Mourits, gynaecologisch oncoloog
- P.B. Ottevanger, internist-oncoloog
- E. Pras, radiotherapeut-oncoloog
- B.F.M. Slangen, gynaecologisch oncoloog
- E.M. van der Steen-Banasik, radiotherapeut-oncoloog
- B. van Triest, radiotherapeut-oncoloog
- J. van der Velden, gynaecologisch oncoloog
- P.O. Witteveen, internist-oncoloog

2. Geïntervieweerde knelpunten

Etiologie: Leidt screening van vrouwen met familiäre en/of genetische belasting tot eerdere opsporing van premaligne afwijkingen en/of vroeg stadium endometriumcarcinoom en wat is het effect op de prognose?

Etiologie: Is screening zinvol bij langdurig gebruik van Tamoxifen, en zo ja, tot hoe lang na staken van deze medicatie?

Etiologie: Bij de aanwezigheid van welke risicofactoren is screening geïndiceerd en waar uit zou deze screening dan bestaan?

Diagnostiek: Welk onderzoek bij patiënten met klinische verdenking op endometriumcarcinoom moet minimaal gedaan worden om endometriumcarcinoom uit te sluiten?

Diagnostiek: Heeft preoperatieve bepaling van serummarkers of hormoonreceptoren in curettageweefsel toegevoegde waarde inzake de risicoschatting op het bestaan van een gevorderd stadium endometriumcarcinoom en/of heeft dit therapeutische consequenties?

Diagnostiek: Wat is de betrouwbaarheid van een hysteroscopie en / of gefractioneerde curettage ter detectie van cervicale ingroei (FIGO II)? Heeft dit zinvolle therapeutische consequenties?

Diagnostiek: Hoe accuraat is beeldvormende diagnostiek (echo, CT scan, MRI, PET, PET/CT) bij een patiënt met een klinisch vroeg-stadium endometriumcarcinoom?

Diagnostiek: Hoe accuraat zijn pre-operatieve histologische bevindingen?

Therapie: Primaire behandeling: Chirurgie: Uit welke onderdelen behoort een chirurgische stadiëring te bestaan bij een klinisch vroeg-stadium endometriumcarcinoom?
Therapie: Primaire behandeling: Chirurgie: Bij welke patiëntengroep bestaat er een indicatie tot pelviene en/of para-aortale lymfadenectomie?. (slecht gedifferentieerd, cervicale betrokkenheid, sereus/papillair?)
Therapie: Primaire behandeling: Chirurgie: Is er in de literatuur voldoende evidence dat carcinosarcomen kunnen worden beschouwd als high-risk metaplastische carcinomen en behandeld kunnen worden als hoog-risico carcinoom?
Therapie: Primaire behandeling: Chirurgie: Wat is de waarde van het verzamelen van peritoneaaltvloeistof voor cytologisch onderzoek?
Therapie: Primaire behandeling: Wanneer en waarom is een complete stadiëring geïndiceerd zoals bij het ovariumcarcinoom?
Therapie: Primaire behandeling: Chirurgie: Is er indien pas postoperatief een indicatie blijkt tot stadiëring reden tot relaparotomie teneinde de stadiëring te completeren?
Therapie: Primaire behandeling: Chirurgie: Wat is de plek van de laparoscopische chirurgie cq bij welke stadia is laparoscopische chirurgie verantwoord?
Therapie: Primaire behandeling: Chirurgie: Behoort een standaard pelviene en para-aortale lymfadenectomie tot een debulking-operatie bij een gevorderd endometriumcarcinoom, ook bij niet suspecte lymfomen?
Therapie: Primaire behandeling: Radio/chemo/hormoontherapie: Bij welke risicofactoren en/of stadia is adjuvante radiotherapie (uitwendig en/of inwendig) geïndiceerd m.b.t. locoregionale controle en /of verbeterde overleving?
Therapie: Primaire behandeling: Radio/chemo/hormoontherapie: Is er een indicatie voor het combineren van radiotherapie met chemotherapie?
Therapie: Primaire behandeling: Radio/chemo/hormoontherapie: Is er een indicatie voor adjuvante chemotherapie, bij welke risicofactoren / stadia? Welke middelen?
Therapie: Primaire behandeling: Radio/chemo/hormoontherapie: Is er een plek voor adjuvante hormonale therapie bij zgn. "high risk" vroeg stadium endometriumcarcinoom?
Therapie: Primaire behandeling: Radio/chemo/hormoontherapie: Wat zijn de opties om jonge patiënten met een reële kinderwens en endometriumcarcinoom conservatief met behoud van fertiliteit te behandelen?
Therapie: Recidief endometriumcarcinoom: Wanneer heeft chirurgie als onderdeel van de therapie bij recidief endometriumcarcinoom toegevoegde waarde?
Therapie: Recidief endometriumcarcinoom: Wanneer is systemische therapie (chemotherapie, hormonale of anti- hormonale therapie) geïndiceerd bij de behandeling van het recidief endometriumcarcinoom en welke van deze therapieën heeft op welk moment in de behandeling de voorkeur?
Revalidatie: Welke vorm van revalidatie kan klachten voorkomen/verminderen tijdens de curatieve behandeling?
Revalidatie: Welke vorm van revalidatie kan klachten voorkomen/verminderen na afloop curatieve behandeling?
Follow-up: Wat is de invloed van follow-up controles op de uiteindelijke overleving en het welzijn (kwaliteit van leven) van een patiënt?
Follow-up: Waaruit behoort een follow-up controle te bestaan?
Follow-up: Met welke frequentie dienen de follow-up controles te worden uitgevoerd, en hoeveel jaar follow-up is minimaal vereist?
Organisatie: Zijn operateur en locatie medebepalend voor de prognose van een patiënt met een vroeg en/of gevorderd-stadium endometriumcarcinoom?
Organisatie: Leidt structureel regionaal overleg tot een verbeterde prognose voor de patient?
Organisatie: Leidt centralisatie van gevorderde stadia en / of recidief endometriumcarcinoom tot een verbeterde prognose?
Organisatie: Waar kan een patiënt met recidief endometriumcarcinoom het beste behandeld worden?
Organisatie: Wat kan de rol zijn van de gynaecologische oncologie verpleegkundige in de voorlichting, begeleiding van de patiënt met een endometriumcarcinoom?
Psychisch / sociaal: Leidt structurele begeleiding door een VSO en/of seksuoloog en/of maatschappelijke werk en/of psycholoog etc., tot een verbeterde kwaliteit van leven bij patiënten tijdens / na behandeling?
Psychisch / sociaal: Leidt een in het bezit van de patiënt zijnd dossier tot meer inzicht bij patiënt en zodoende tot een uiteindelijk verbeterde kwaliteit van leven tijdens / na behandeling?

Overigen: Is HRT toegestaan bij vrouwen die zijn behandeld in verband met een endometriumcarcinoom?
Overigen: Waar moet de voorlichting van een patiënt met endometriumcarcinoom aan voldoen zodat deze een goede keuze kan maken voor de primaire en eventueel aanvullende behandeling; door wie kan deze voorlichting het beste gedaan worden?

3. Uitgangsvragen

Vraag 1:

Geeft lymfadenectomie bij patiënten met endometriumcarcinoom een betere (ziektevrije) overleving en/of betere kwaliteit van leven dan chirurgie zonder lymfadenectomie?

Vraag 2:

Voor welke patiënten met endometriumcarcinoom geeft adjuvante therapie een betere (ziektevrije) overleving en/of betere kwaliteit van leven dan chirurgie zonder adjuvante therapie?

Vraag 3:

3a. Bij welke patiënten met een recidief, locally advanced of gemetastaseerd endometriumcarcinoom is systemische therapie geïndiceerd voor een betere overleving en/of kwaliteit van leven?

3b. Welke systemische therapie heeft op welk moment in de behandeling de voorkeur?

Vraag 4:

4a. Bij welk histologisch type van het endometriumcarcinoom is een complete stadiëring of debulking geïndiceerd?

4b. Zijn deze patiëntengroepen pre- of perioperatief te bepalen?

4c. Hoe uitgebreid moet de complete stadiëring of debulking zijn?

4d. Heeft het wel of niet verrichten van een complete stadiëring of debulking gevolgen voor het toepassen en de keuze van adjuvante therapie?

Vraag 5:

Welk pre-operatief onderzoek geeft bij patiënten met endometriumcarcinoom de meest accurate informatie over

- endocervicale ingroei en welk gevolg heeft dit voor de keuze van de behandeling (5a)?
- myometriuminvasie en welk gevolg heeft dit voor de keuze van de behandeling (5b)?
- metastasen in regionale lymfklierstations en welk gevolg heeft dit voor de keuze van de behandeling (5c)?

Oorspronkelijk was er ook een vraag 7, die tijdens het proces uit praktische overwegingen is samengenomen met vraag 5.

Oorspronkelijke vraag 7:

Hoe accuraat zijn de beeldvormende technieken echografie, CT-scan (buik), MRI, PET en PET/CT voor de diagnostiek van endometriumcarcinoom, met specifieke aandacht voor vroegstadium endometriumcarcinoom (stadium I en II)?

Vraag 6:

Wat is de invloed van follow-up controles op het opsporen van recidieven, de (ziektevrije) overleving (en de kwaliteit van leven) bij patiënten met endometriumcarcinoom die na een curatieve behandeling klinisch ziektevrij zijn?

Vraag 8:

Heeft de behandeling van een patiënt met een primair dan wel recidief endometriumcarcinoom in een gespecialiseerd centrum in vergelijking tot een niet gespecialiseerd centrum een gunstige invloed op de (ziektevrije) overleving en kwaliteit van leven?

4. Samenstelling werkgroep

Een groot gedeelte van de werkgroepleden is afgevaardigd namens wetenschappelijke verenigingen en heeft daarmee het mandaat voor hun inbreng. Bij de samenstelling van de werkgroep is rekening gehouden met landelijke spreiding en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/ disciplines. Een afvaardiging van de [V&VN](#) (Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland) en [Stichting Olijf](#) (patiëntenorganisatie gynaecologische kanker) maakt ook deel uit van de werkgroep.

5. Onafhankelijkheid werkgroepleden

Alle leden van de richtlijnwerkgroep hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen

van de richtlijn.

6. Wetenschappelijke onderbouwing

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in Pubmed/Medline. Hierbij werd de taal gelimiteerd tot Engels, Duits en Nederlands. Daarnaast werden handmatige zoekacties verricht. Er werd gezocht vanaf 1999 tot en met juni/juli/augustus 2009.

Als trefwoorden voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt:

Endometrial neoplasms[mesh]		
Endometrium[mesh]	AND	Neoplasms[mesh]
Endometri*[tiab]		Neoplasms[tiab]
		Cancer[tiab]
		Carcinoma[tiab]
		Adenocarcinoma[tiab]
		Tumor*[tiab]
		Tumour*[tiab]
		Malignan*[tiab]

Uterine cancer

Uterine Neoplasms[mesh]	AND	Carcinoma, Papillary[mesh]		
		Adenocarcinoma, papillary[mesh]		
		Serous[tiab]		
		Adenocarcinoma, Clear cell[mesh]		
		Clear cell[tiab]		
		"Grade 3"[tiab]		
		"Grade III"[tiab]		
		G3[tiab]		
		GIII[tiab]		
		"Poorly differentiated"[tiab]		
		Carcinoma, Large Cell[mesh]		
		Undifferentiated[tiab]		
		Anaplastic[tiab]		
Uterine[tiab]	AND	Neoplasms[mesh]	AND	Carcinoma, Papillary[mesh]
Uterus[mesh]		Neoplasms[tiab]		Adenocarcinoma, papillary[mesh]
Uterus[tiab]		Cancer[tiab]		Serous[tiab]
		Carcinoma[tiab]		Adenocarcinoma, Clear cell[mesh]
		Adenocarcinoma[tiab]		Clear cell[tiab]
		Tumor*[tiab]		"Grade 3"[tiab]
		Tumour*[tiab]		"Grade III"[tiab]
		Malignan*[tiab]		G3[tiab]
				GIII[tiab]
				"Poorly differentiated"[tiab]
				Carcinoma, Large Cell[mesh]
				Undifferentiated[tiab]
				Anaplastic[tiab]

NOT breast cancer

Breast cancer[ti]

Breast
Neoplasms[mesh]

Combineren met metastasen: (vraag 3)

Neoplasm Metastasis[mesh]

Metastas*[tiab]

Metastatic[tiab]

Populatie combineren met histologie: (vraag 4)

Carcinoma, Papillary[mesh]

Adenocarcinoma, Papillary[mesh]

Serous[tiab]

Adenocarcinoma, Clear Cell[mesh]

Clear cell[tiab]

"Grade 3"[tiab]

"Grade III"[tiab]

G3[tiab]

GIII[tiab]

"Poorly differentiated"[tiab]

Carcinoma, Large Cell[mesh]

Undifferentiated[tiab]

Anaplastic[tiab]

Combineren met: (vraag 5)

Cervical invasion[tiab]		
Endocervical invasion[tiab]		
Cervical infiltration[tiab]		
Endocervical extension[tiab]		
Cervical extension[tiab]		
Cervical involvement[tiab]		
Neoplasm Invasiveness	AND	Cervical[tiab]
		Cervix[tiab]
		Endocervical[tiab]
		Endocervix[tiab]

Er is bewust voor gekozen om de limit humans niet te gebruiken, om te voorkomen dat er relevante artikelen wegvallen waarbij geen Mesh-term humans is bijgevoegd op Pubmed. Verder werd gezocht met vrije tekstwoorden specifiek voor de deelvraag. Dit waren de volgende termen:

Vraag 1.

Interventie:

Lymph node excision*[tiab]

Lymph node excision[mesh]

Lymphadenectomy[tiab]

Lymphadenectomies[tiab]

Lymph node dissection*[tiab]

Vraag 2.

Interventie:

Drug therapy[mesh]

Chemotherapy, Adjuvant[mesh]

Chemotherap*[tiab]

Chemo[tiab]

Cytotoxic*[tiab]

Antineoplastic agents[mesh]

Radiotherapy, Adjuvant[mesh]

Radiotherapy[mesh]

Radiotherapy[tiab]

Chemoradiation[tiab]

Chemo-radiation[tiab]
 Combined Modality Therapy[mesh]
 Radiation[mesh]
 Radiation*[tiab]
 Adjuvant[tiab]
 "Hormone therapy" [tiab]
 "Hormonal therapy" [tiab]
 "Hormone treatment" [tiab]
 "Hormonal treatment" [tiab]
 Progestagen[tiab]
 Progestagens[tiab]
 Progestogen*[tiab]
 *progesterone[tiab]
 Progestinic therapy[tiab]
 Progestins/therapeutic use*[mesh]
 Medroxyprogesterone/therapeutic use[mesh]

Vraag 3.

Interventie

"Systemic therapy" [tiab]
 "Systemic treatment" [tiab]
 Drug therapy[mesh]
 Chemotherap*[tiab]
 Chemo[tiab]
 Cytotoxic*[tiab]
 "Anticancer agent*" [tiab]
 "Anti-cancer agent*" [tiab]
 "Hormone therapy" [tiab]
 "Hormonal therapy" [tiab]
 "Hormone treatment" [tiab]
 "Hormonal treatment" [tiab]
 "Antihormone therapy" [tiab]
 "Antihormonal therapy" [tiab]
 "Antihormone treatment" [tiab]
 "Antihormonal treatment" [tiab]
 Biological agent*[tiab]
 Antineoplastic agents[mesh]
 Angiogenesis inhibitors[mesh]
 Angiogenesis inhibitor*[tiab]
 Herceptin[tiab]
 EGFR inhibitor*[tiab]
 "Epidermal growth factor receptor inhibitor*" [tiab]
 "Tyrosine kinase inhibitor*" [tiab]
 Aromatase Inhibitors[mesh]
 Aromatase Inhibitors[Pharmacological Action]
 Aromatase inhibitor*[tiab]

Vraag 4.

Interventie:

Debulk*[tiab]
 Cytoreducti*[tiab]
 Neoplasia Staging[mesh]
 "Surgical staging" [tiab]
 "Surgically staged" [tiab]
 "Staged surgically" [tiab]
 "Staging surgery" [tiab]

Vraag 5.

Interventie:

Neoplasia Staging[mesh]

Preoperative[tiab]
 Pre-operative[tiab]
 Dilatation and Curettage[mesh]
 Curettage[tiab]
 Hysteroscopy[mesh]
 Hysteroscop*[tiab]
 Endoscop*[tiab]
 Histopathologic evaluation[tiab]

Ultrasonography[mesh]
 Ultrasonograph*[tiab]
 Ultrasound[tiab]

"Tomography, X-Ray Computed"[Mesh]
 Computed tomography[tiab]
 CT[tiab]
 CT-scan[tiab]

Magnetic resonance imaging[mesh]
 Magnetic resonance imaging[tiab]
 MRI[tiab]
 MRI-scan[tiab]
 MR imaging[tiab]

Positron-Emission Tomography[mesh]
 Positron-Emission Tomography[tiab]
 PET[tiab]
 PET-scan[tiab]

PET/CT[tiab]
 PET-CT[tiab]
 PET&CT[tiab]

Oorspronkelijk was er ook een vraag 7, die tijdens het proces uit praktische overwegingen is samengenomen met vraag 5. Oorspronkelijke termen vraag 7:

Vraag 7

Interventie

Ultrasonography[mesh]
 Ultrasonograph*[tiab]
 Ultrasound[tiab]

"Tomography, X-Ray Computed"[Mesh]
 Computed tomography[tiab]
 CT[tiab]
 CT-scan[tiab]

Magnetic resonance imaging[mesh]
 Magnetic resonance imaging[tiab]
 MRI[tiab]
 MRI-scan[tiab]
 MR imaging[tiab]

Positron-Emission Tomography[mesh]
 Positron-Emission Tomography[tiab]
 PET[tiab]
 PET-scan[tiab]

PET/CT[tiab]
 PET-CT[tiab]

PET&CT[tiab]

Vraag 6

Interventie:

Follow*[ti]

Surveillance[ti]

Routine[ti]

Strategy[ti]

Monitor*[ti]

Periodical*[ti]

Vraag 8.

Interventie:

* Gespecialiseerd centrum

Hospital type[tiab]

Care setting[tiab]

General hospital[tiab]

Specialised hospital[tiab]

Specialized hospital[tiab]

Specialised care[tiab]

Specialized care[tiab]

Specialty[tiab]

Specialist centre[tiab]

Specialist center[tiab]

Specialisation[tiab]

Specialization[tiab]

Oncology centre[tiab]

Oncology center[tiab]

Cancer care[tiab]

Cancer unit[tiab]

Treatment centre[tiab]

Treatment center[tiab]

University hospital[tiab]

University medical centre[tiab]

University medical center[tiab]

Teaching status[tiab]

Hospitals, Teaching[mesh]

Teaching hospital[tiab]

Tertiary care[tiab]

Gynecologic* oncologist[tiab]

Gynaecologic* oncologist[tiab]

* Volume

Volume[tiab]

High-volume[tiab]

Low-volume[tiab]

Volume-outcome[tiab]

Health facility size[mesh]

Case load[tiab]

Case-load[tiab]

Caseload[tiab]

Centralization[tiab]

Centralisation[tiab]

Regionalization[tiab]

Regionalisation[tiab]

Outcome:

Patient outcome[tiab]

Clinical outcome[tiab]

Care outcome[tiab]

Treatment outcome[mesh]
 Survival rate[mesh]
 Survival analysis[mesh]
 Survival[tiab]
 Mortality[tiab]
 Quality of life[mesh]
 Quality of life[tiab]
 Quality of care[tiab]
 Recurrence*[tiab]

Belangrijke selectiecriteria hierbij waren: vergelijkend onderzoek met hoge bewijskracht zoals meta-analyses, systematische reviews, randomized controlled trials (RCT's) en controlled trials (CT's). Waar deze niet voorhanden waren werd verder gezocht naar vergelijkend cohort onderzoek, vergelijkende patiëntcontrole studies of niet vergelijkend onderzoek.

De kwaliteit van deze artikelen werd door Pallas Health Research beoordeeld aan de hand van 'evidencebased richtlijnontwikkeling'. Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld in de evidencetabellen. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens gegradeerd naar de mate van bewijs, waarbij onderstaande indeling is gebruikt. De mate van bewijskracht en niveau van bewijs zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd is daarbij vermeld.

Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind ver-gelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiëntcontrole onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiëntcontrole onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Niveau van conclusies

	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2, met consistent resultaat
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C

4	Mening van deskundigen
----------	-------------------------------

7. Literatuursearches**Vraag 1**

- Zoekstrategie Op basis van de uitgangsvraag is een zoekstrategie opgesteld voor Pubmed/Medline. Er werd gezocht naar literatuur gepubliceerd in de laatste 10 jaar in het Engels, Duits of Nederlands. De eerste zoekstrategie van 30 juni 2009 leverde met een beperktere patiëntenpopulatie en gezocht naar artikelen in de laatste vijf jaar 352 artikelen op. De aanvullende zoekstrategie van 20 juli 2009 met een uitgebreidere patiëntenpopulatie en gezocht naar artikelen in de laatste 10 jaar leverde 271 extra artikelen op. In totaal werden voor alle onderzoekdesigns (meta-analyse, review, randomized controlled trial en clinical trial, overig vergelijkend onderzoek, overige artikelen) 623 artikelen opgespoord. Hiervan hadden 179 artikelen een onderzoeksdesign meta-analyse, review, randomized controlled trial of clinical trial (102 artikelen uit de eerste zoekstrategie en 77 artikelen uit de aanvullende zoekstrategie).
- Selectie De experts selecteerden tot en met clinical trial 48 artikelen uit de eerste zoekstrategie en 20 artikelen uit de aanvullende zoekstrategie.
- Opvragen artikelen Alle 68 door de experts geselecteerde artikelen zijn in full-tekst opgevraagd bij universitaire bibliotheken. Een aantal artikelen over sentinel lymphnode-detectie is bij de eerste selectie geïnccludeerd, bij de tweede selectie werd besloten om deze artikelen buiten beschouwing te laten.
- Beoordeling Alle 68 full-tekst artikelen zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit op basis van de CoCanCPG-richtlijnen.
- Bestaande richtlijnen Er is geen buitenlandse richtlijn gevonden die van toepassing is voor deze vraag.
- Cochrane-database In de Cochrane-database (Reviews) zijn geen artikelen naar voren gekomen die van toepassing zijn op deze vraag.
- Bruikbare literatuur Er zijn 1 review (1) en 2 randomized clinical trials (RCTs) (2;3) verwerkt in de evidencetabel. Deze artikelen zijn methodologisch van goede kwaliteit. De review is echter niet in de samenvatting opgenomen, omdat deze een lager niveau van bewijs heeft ten opzichte van de twee RCTs. Ook zijn de RCTs recenter gepubliceerd dan de review.

Vraag 2

- Zoekstrategie Op basis van de uitgangsvraag is een zoekstrategie opgesteld voor Pubmed/Medline. Er werd gezocht naar literatuur gepubliceerd in de laatste 10 jaar in het Engels, Duits of Nederlands. De zoekstrategie uitgevoerd op 10 augustus 2009 leverde 780 artikelen op die als onderzoekdesign meta-analyse, review of randomized controlled trial hadden.
- Selectie Van deze 780 hits selecteerden de experts 111 mogelijk relevante artikelen, waarvan 1 artikel dubbel was.
- Opvragen artikelen Alle 110 door de experts geselecteerde artikelen zijn in full-tekst opgevraagd bij universitaire bibliotheken.
- Beoordeling Deze 110 full-tekst artikelen zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit op basis van de CoCanCPG-richtlijnen.
- Bestaande richtlijnen Er zijn 6 buitenlandse richtlijnen beoordeeld, waarvan 2 positief zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit. Voor het beantwoorden van uitgangsvraag 2 is de Canadese richtlijn (CCO) over adjuvante hormonale therapie voor stadium I endometriumcarcinoom gebruikt (1).
- Cochrane-database In de Cochrane-database (reviews) zijn geen artikelen naar voren gekomen die van toepassing zijn op deze vraag.
- Bruikbare literatuur Er zijn 7 meta-analyses/reviews (2-9) en 6 RCTs (10-15) die methodologisch van goede kwaliteit zijn verwerkt in de evidencetabel. Zeven geselecteerde RCTs waren al in de evidencetabel opgenomen via de reviews, deze zijn niet apart als RCT toegevoegd aan de evidencetabel (16-22).

Vraag 3

- Zoekstrategie Op basis van de uitgangsvraag is een zoekstrategie opgesteld voor Pubmed/Medline. Er werd gezocht naar literatuur gepubliceerd in de laatste 10 jaar in het Engels,

Duits of Nederlands. De zoekstrategie uitgevoerd op 22 juli 2009 leverde 338 artikelen op die als onderzoekdesign meta-analyse, review, randomized controlled trial of clinical trial hadden. Daarna is een additionele zoekstrategie uitgevoerd om zoektermen m.b.t. metastasen mee te nemen, dit resulteerde in 58 extra artikelen.

- Selectie Van deze 396 hits selecteerden de experts 61 mogelijk relevante artikelen, waarvan 2 artikelen dubbel waren.
- Opvragen artikelen Alle 59 door de experts geselecteerde artikelen zijn in full-tekst opgevraagd bij universitaire bibliotheken.
- Beoordeling Deze 59 full-tekst artikelen zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit op basis van de CoCanCPG-richtlijnen.
- Bestaande richtlijnen Er zijn 6 buitenlandse richtlijnen beoordeeld, waarvan 2 positief zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit. Geen van deze buitenlandse richtlijnen is van toepassing is op deze vraag.
- Cochrane-database In de Cochrane-database (reviews) zijn geen artikelen naar voren gekomen die van toepassing zijn op deze vraag.
- Bruikbare literatuur Er zijn 4 reviews (1-4) en 4 RCTs (5-7) die methodologisch van goede kwaliteit zijn verwerkt in de evidencetabel.

Vraag 4

- Zoekstrategie Op basis van de uitgangsvraag is een zoekstrategie opgesteld voor Pubmed/Medline. Er werd gezocht naar literatuur gepubliceerd in de laatste 10 jaar in het Engels, Duits of Nederlands. De zoekstrategie uitgevoerd op 17 juli 2009 leverde 198 artikelen op die als onderzoekdesign meta-analyse, review, randomized controlled trial of clinical trial hadden.
- Selectie Van deze 198 hits selecteerden de experts 60 mogelijk relevante artikelen.
- Opvragen artikelen Alle 60 door de experts geselecteerde artikelen zijn in full-tekst opgevraagd bij universitaire bibliotheken.
- Beoordeling Deze 60 full-tekst artikelen zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit op basis van de CoCanCPG-richtlijnen.
- Bestaande richtlijnen Er zijn 6 buitenlandse richtlijnen beoordeeld, waarvan 2 positief zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit. In de American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) richtlijn over endometriumcarcinoom wordt kort aandacht besteed aan chirurgische stadiëring.
- Cochrane-database In de Cochrane-database (reviews) zijn geen artikelen naar voren gekomen die van toepassing zijn op deze vraag.
- Bruikbare literatuur Er zijn 4 reviews verwerkt in de evidencetabel die methodologisch van goede kwaliteit zijn (1-4). Daarnaast is informatie uit de American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) richtlijn over endometriumcarcinoom toegevoegd (5).

Vraag 5

- Uitgangsvraag Tijdens de vergadering van 24 november 2009 is besloten om de oorspronkelijke uitgangsvragen 5 en 7 samen te voegen tot één vraag over preoperatief diagnostisch onderzoek (inclusief beeldvormende technieken) voor de beoordeling van endocervicale ingroei, myometriuminvastie en metastasen op afstand. Door het samenvoegen van de uitgangsvragen is er enige overlap tussen de uitkomsten van de zoekstrategieën.
- Zoekstrategie Op basis van de oorspronkelijke uitgangsvragen is een zoekstrategie opgesteld voor Pubmed/Medline. Er werd gezocht naar literatuur gepubliceerd in de laatste 10 jaar in het Engels, Duits of Nederlands. Zoekstrategieën op 11 juni 2009, 22 juli 2009 en op 13 augustus 2009 leverden samen 1.494 artikelen op. Hiervan hadden 368 artikelen een onderzoeksdesign meta-analyse, review, randomized controlled trial of clinical trial en 413 artikelen beschreven overig vergelijkend onderzoek.
- Selectie De experts selecteerden uit de 781 artikelen tot en met de categorie overig vergelijkend onderzoek 97 relevante artikelen. Van deze geselecteerde artikelen waren er 49 afkomstig uit de categorieën tot en met clinical trial en 48 uit de categorie overige vergelijkend onderzoek.
- Opvragen artikelen Alle 97 door de experts geselecteerde artikelen zijn in full-tekst opgevraagd bij universitaire bibliotheken. Drie artikelen waren niet verkrijgbaar, ook niet in het buitenland (Iyer 2007, Berretta 2008, Takac 2007).
- Beoordeling Alle 94 full-tekst artikelen zijn beoordeeld op kwaliteit (tot en met clinical trial n=48; overige vergelijkend onderzoek n=46) op basis van de CoCanCPG-richtlijnen.

- Bestaande richtlijnen Er is geen buitenlandse richtlijn gevonden die van toepassing is voor deze vraag.
- Cochrane-database In de Cochrane database (reviews) zijn geen artikelen naar voren gekomen die van toepassing zijn op deze vraag.
- Bruikbare literatuur Er zijn 17 artikelen verwerkt in de evidencetabel (tot met clinical trial n=7 en overig vergelijkend onderzoek n=10). Deze artikelen waren methodologisch van goede/voldoende kwaliteit.

Oorspronkelijk was er ook een vraag 7, die tijdens het proces uit praktische overwegingen is samengenomen met vraag 5. Oorspronkelijke literatuursearch vraag 7:

Vraag 7

- Zoekstrategie Op basis van de uitgangsvraag is een zoekstrategie opgesteld voor Pubmed/Medline. Er werd gezocht naar literatuur gepubliceerd in de laatste 10 jaar in het Engels, Duits of Nederlands. De eerste zoekstrategie van 11 juni 2009 leverde met een beperktere patiëntenpopulatie en gezocht naar artikelen in de laatste vijf jaar 787 artikelen op. De aanvullende zoekstrategie van 20 juli 2009 met een uitgebreidere patiëntenpopulatie en gezocht naar artikelen in de laatste 10 jaar leverde 576 extra artikelen op. In totaal werden voor alle onderzoeksdiseins (meta-analyse, review, randomized controlled trial en clinical trial, overig vergelijkend onderzoek, overige artikelen) 1363 artikelen opgespoord. Hiervan hadden 340 artikelen een onderzoeksdesign meta-analyse, review, randomized controlled trial of clinical trial (190 artikelen uit de eerste zoekstrategie en 150 artikelen uit de aanvullende zoekstrategie).
- Selectie De experts selecteerden tot en met clinical trial 31 artikelen uit de eerste zoekstrategie en 15 artikelen uit de aanvullende zoekstrategie.
- Opvragen artikelen Alle 46 door de experts geselecteerde artikelen zijn in full-tekst opgevraagd bij universitaire bibliotheken. 1 artikel uit de eerste selectie is niet beschikbaar (Iyer et al., 2007).
- Beoordeling 45 full-tekst artikelen zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit op basis van de CoCanCPG-richtlijnen.
- Bestaande richtlijnen Er is geen buitenlandse richtlijn gevonden die van toepassing is voor deze vraag.
- Cochrane-database In een later stadium zal in de Cochrane-database (Reviews) worden gezocht naar mogelijk additionele relevante artikelen die niet uit de search in Pubmed naar voren zijn gekomen
- Bruikbare literatuur Er zijn 1 meta-analyse, 1 review en 6 clinical trials verwerkt in de evidencetabel. Deze artikelen waren methodologisch van goede kwaliteit.

Vraag 6

- Zoekstrategie: Op basis van de uitgangsvraag is een zoekstrategie opgesteld voor Pubmed/Medline. Er werd gezocht naar literatuur gepubliceerd in de laatste 10 jaar in het Engels, Duits of Nederlands. Een eerste zoekstrategie uitgevoerd op 26 juni 2009 leverde 238 artikelen op waarvan 65 artikelen met als onderzoeksdesign meta-analyse, review, randomized controlled trial of clinical trial. Een additionele zoekstrategie leverde een extra 31 artikelen op waarvan 14 met het onderzoeksdesigns meta-analyses, review, randomized controlled trial of clinical trial.
- Selectie: Van de eerste 65 artikelen selecteerden de experts 7 mogelijk relevante artikelen. Van de tweede zoekstrategie werden door de experts geen relevante artikelen geselecteerd.
- Opvragen artikelen: Alle 7 door de experts geselecteerde artikelen zijn in full tekst opgevraagd.
- Beoordeling: Deze 7 full tekst artikelen zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit op basis van de CoCanCPG-richtlijnen.
- Bestaande richtlijnen: Er zijn 6 buitenlandse richtlijnen beoordeeld, waarvan 2 positief zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit. Voor het beantwoorden van uitgangsvraag 6 is de Canadese richtlijn over de follow-up na de behandeling van endometriumcarcinoom (CCO) gebruikt.
- Cochrane-database: In een later stadium zal in de Cochrane-database worden gezocht naar mogelijk additionele relevante artikelen, nog niet naar voren gekomen uit de search in Pubmed/Medline.
- Bruikbare literatuur: In de evidencetabel zijn 2 reviews verwerkt die methodologisch van goede kwaliteit waren (Fung-Kee-Fung en Kew). Tevens is er informatie uit de Canadese richtlijn toegevoegd.

Vraag 8

- Zoekstrategie: Op basis van de uitgangsvraag is een zoekstrategie opgesteld voor Pubmed/Medline. Er werd gezocht naar literatuur gepubliceerd in de laatste 10 jaar in het Engels, Duits of Nederlands. Een eerste zoekstrategie uitgevoerd op 21 juli 2009 leverde 206 artikelen op waarvan 50 artikelen met als onderzoekdesign meta-analyse, review, randomized controlled trial of clinical trial. Daarnaast werden 156 artikelen geselecteerd met als onderzoeksdesign overig vergelijkend onderzoek en overig.
- Selectie: De experts selecteerden tot en met clinical trial vijf artikelen uit de eerste zoekstrategie. Uit de artikelen met als onderzoeksdesign overig vergelijkend onderzoek en overig werden nog zes aanvullende artikelen geselecteerd, waardoor het totaal op elf komt.
- Opvragen artikelen: Alle elf door de experts geselecteerde artikelen zijn in full-tekst opgevraagd.
- Beoordeling: Deze elf full-tekst artikelen zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit op basis van de CoCanCPG-richtlijnen.
- Bestaande richtlijnen: Er zijn zes buitenlandse richtlijnen beoordeeld, waarvan twee positief zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit. Voor het beantwoorden van uitgangsvraag 8 is geen informatie gevonden in deze richtlijnen.
- Cochrane-database: In de Cochrane-database (reviews) zijn geen artikelen naar voren gekomen die van toepassing zijn op deze vraag.
- Bruikbare literatuur: In de evidencetabel is één artikel uit de categorie 'overig vergelijkend onderzoek' verwerkt dat informatie bevat over de behandeling in verschillende centra (1).

8. Betrokken verenigingen

Vanuit de volgende verenigingen zijn de werkgroepleden gemandateerd:

- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN), afdeling oncologie

9. Actualisatie

Voorwaarden voor revisie en beoordelingsfrequentie zijn vastgelegd in de richtlijn. De geldigheidstermijn voor de richtlijn (maximaal vijf jaar na vaststelling) wordt vanuit de afdelimg richtlijnen van het IKNL bewaakt. Om verscheidene redenen kan actualisatie eerder dan beoogd nodig zijn. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld.

10. Implementatie

Bij het ontwikkelen van een richtlijn wordt rekening gehouden met de uitvoerbaarheid van de richtlijn. Daarbij wordt gelet op bevorderende of belemmerende factoren. Om het gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen wordt in principe een samenvattingkaart gemaakt. Daarnaast wordt de richtlijn gepubliceerd op Oncoline en/of Pallialine (de ikc-richtlijndatabases). Tevens wordt de richtlijn verspreid onder de professionals via de (wetenschappelijke) verenigingen en de integrale kankercentra. Er zijn, waar mogelijk, tijdens het ontwikkelen van de richtlijn indicatoren voor de evaluatie van de aanbevelingen in de richtlijn opgesteld. In een documentatieproject kan met behulp van deze indicatoren worden vastgesteld in hoeverre de richtlijn wordt nageleefd. De informatie uit het documentatieproject vormt input bij de revisie van richtlijn.

11. Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren.

De VIKC is financieel verantwoordelijk en draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

12. Juridische betekenis

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een

individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.

Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

13. Ikc's

De acht integrale kankercentra (ikc's) in Nederland bevorderen dat mensen met kanker en hun naasten zo dicht mogelijk bij huis toegang hebben tot een samenhangend en kwalitatief verantwoord zorgaanbod. De integrale kankercentra zijn opgericht om behandeling, zorg en klinisch onderzoek binnen de oncologie te verbeteren. Daarnaast hebben zij een taak in het opzetten en ondersteunen van netwerken voor palliatieve zorg.

Landelijk werken de ikc's binnen de Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast de ontwikkeling van richtlijnen faciliteren de integrale kankercentra ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

14. AGREE

Het AGREE-Instrument is opgebouwd uit 23 onderdelen verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van kwaliteit van richtlijnen, namelijk:

Onderwerp en doel betreft het doel van de richtlijn de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is. Betrokkenheid van belanghebbenden richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.

Methodologie hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.

Helderheid en presentatie gaat over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.

Toepassing houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.

Onafhankelijkheid van de opstellers betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep.

[Het volledige AGREE-document kunt u downloaden.](#)

15. Abnormaal postmenopauzaal bloedverlies

Abnormaal postmenopauzaal vaginaal bloedverlies kan worden gedefinieerd als abnormaal vaginaal bloedverlies, optredend tenminste één jaar na de menopauze. De menopauze wordt gedefinieerd als het tijdstip van de laatste vaginale bloeding als gevolg van periodieke beïnvloeding van het endometrium door endogene ovariële hormonen. De natuurlijke menopauze kan slechts retrospectief worden vastgesteld na een amenorroeduur van twaalf maanden. Onder normaal vaginaal bloedverlies in de postmenopauze wordt een onttrekkingsbloeding door progestativa verstaan in het kader van een behandeling met oestrogenen. De kans op postmenopauzaal bloedverlies neemt af met de leeftijd, terwijl de kans op endometriumcarcinoom bij vrouwen met deze klacht juist toeneemt. Differentieel diagnostisch komen in eerste instantie benigne oorzaken van postmenopauzaal bloedverlies in aanmerking, maar ook andere maligne tumoren kunnen postmenopauzaal bloedverlies veroorzaken: cervixcarcinoom, vulva- en vaginacarcinoom, ovarium- en tubacarcinoom.

16. Endometriumhyperplasie en intraepitheliaal carcinoom

Histologisch wordt hyperplasie gekenmerkt door een abnormale toename van het volume van het endometrium en veranderingen in vorm en rangschikking van de klierbuisjes. Er is sprake van een hyperplasie als de klierbuis-stroma-ratio ongeveer 3:1 is in het voordeel van de klierbuizen. Bij endometrium in de late proliferatiefase of secretiefase is deze ratio ook 3:1, maar wordt uiteraard niet van hyperplasie gesproken. De aanwezigheid van secretievacuolen sluit een hyperplasie meestal, maar niet helemaal, uit. Zelfs hooggedifferentieerde adenocarcinomen kunnen bij uitzondering tekenen tonen van secretie.

Vier vormen van hyperplasie worden onderscheiden: de simpele en complexe hyperplasie, al dan niet met atypie:

- Simpele hyperplasie zonder atypie
- Simpele hyperplasie met atypie
- Complexe hyperplasie zonder atypie
- Complexe hyperplasie met atypie.

De kenmerken van atypie zijn verlies van polariteit van de kernen, normale kernen zijn lang ovaal en radiaal georiënteerd t.o.v. het lumen, de kernvorm van atypische kernen is vaak rond met nucleoli met een open chromatinestructuur en mitoseactiviteit. Voor de diagnose atypie hoeft deze niet diffuus aanwezig te zijn.

Op grond van een meta-analyse van diverse studies wordt aangenomen dat het risico op het ontstaan van een adenocarcinoom bij complexe atypische hyperplasie ongeveer 40% is.

Er is veel discussie over de reproduceerbaarheid en klinische relevantie van boven beschreven indeling. Op grond van andere morfologische criteria en clonaliteitsanalyse is het EIN (endometrial intra-epithelial neoplasia) concept ontwikkeld. ^{7 37 90} De meest recente WHO classificatie heeft het EIN concept nog niet overgenomen.

Indien stroma-invasie of invasie in het myometrium aanwezig is, is er sprake van een adenocarcinoom. Op basis van een curettement kan het moeilijk zijn invasieve groei aan te tonen, terwijl er bij uterusextirpatie toch sprake is van een in het myometrium infiltrerend carcinoom. Er zijn criteria ontwikkeld die, ook in de afwezigheid van myometrium-invasie, ieder op zich beschouwd kunnen worden als invasieve groei. Deze kenmerken zijn:

1. onregelmatige infiltratie van klierbuizen met stroma reactie
2. een cribriforme groeiwijze
3. uitgebreide papillaire groeiwijze

Deze kenmerken dienen een gebied met een diameter van minimaal 2,1 mm te beslaan. Dit grootte criterium geldt alleen voor goed gedifferentieerde endometrioide carcinomen.

Therapie bij hyperplasie met atypie

Aangezien er een gerede kans bestaat op de aanwezigheid van een endometriumcarcinoom (17-40%), indien er (complexe) hyperplasie met atypie in het curettage materiaal aanwezig is, is het klinisch handelen hier ook op gericht ¹⁸:

Postmenopauzaal - uterusextirpatie en bilaterale adnexextirpatie

Premenopauzaal - geen wens tot behoud uterus: uterusextirpatie

Premenopauzaal - wens tot behoud uterus: progestativa volgens schema medroxyprogesteron 10 mg/dg, continu of cyclisch (veertien dagen/mnd). gedurende vier mnd., daarna hercurettage:

1e hercurettage met uitslag normaal/atrofisch endometrium --> medroxyprogesteron 5 mg/dg, continu of cyclisch (veertien dagen/mnd) gedurende twaalf mnd.

1e hercurettage met uitslag: persisterende atypische hyperplasie --> alsnog uterusextirpatie adviseren

Indien stroma-invasie aanwezig is, of invasie in het myometrium, is er sprake van een adenocarcinoom.

Clonaliteitsanalyse, morfometrie en stereologie kunnen worden gebruikt om te voorspellen hoe groot de kans is op associatie met of progressie naar carcinoom.

Intra-epitheliaal carcinoom

Het voorloperstadium van de sereuze carcinomen is het intra-epitheliaalcarcinoom dat vaak ontstaat in een atrofische achtergrond. De morfologie van de epitheelcellen is identiek aan sereus carcinoom maar de afwijking bevindt zich nog binnen de contour van de klierbuizen. Veel van deze laesies zijn sterk en diffuus p53 positief met een hoge proliferatie-index en verlies van expressie van Er en Pr maar dit is niet obligaat. Zelfs de niet invasieve laesies kunnen zich d.m.v. shedding via de tuba verspreiden in de buik.

17. Vijfjaarsoverleving endometriumcarcinoom

(Annual report FIGO 2000): FIGO-1988-stadium patiënten overall overleving

- I 87%
- II 76%
- III 57%
- IV 18%

Nederland (data NKR 1999 t/m 2007): FIGO 1988-stadium patiënten *relatieve* overleving

- 1A 96%
- 1B 96%
- 1C 87%

IIA 86%
IIB 72%
IIIA 54%
IIIB 19%
IIIC 42%
IVA 19%
IVB 15%

18. Genetische predispositie: Lynch syndroom

Het Lynch syndroom (erfelijk nonpoliposis colorectaal kankersyndroom, HNPCC) predisponeert tot endometriumcarcinoom, zowel als ovarium- en coloncarcinoom. Het cumulatieve life time risico op endometriumcarcinoom tot het zeventigste jaar, in geval van MLH1-, MSH2- en MSH6-mutatie zijn respectievelijk 25-65%, 22-61% en 60-70%. Het life time risico op ovariumcarcinoom is respectievelijk 3%, 10% en <10-28%. Voor endometriumcarcinoom zijn de gemiddelde leeftijden bij diagnose bij *MLH1*-, *MSH2*- en *MSH6*-mutaties, respectievelijk gemiddeld 59, 59 en 54 jaar.

Onderstaande tekst is overgenomen uit de richtlijn "[Erfelijke darmkanker](#)".

Samenvatting van de literatuur

Er zijn twee retrospectieve cohortstudies over gynaecologische surveillance bij Lynch syndroom (Dove-Edwin 2002, Rijcken 2003). In de eerstgenoemde studie leverde jaarlijkse surveillance met gynaecologisch onderzoek, transvaginale echoscopie en bepaling van de serum tumormarker CA125 gedurende 826 patiëntjaren geen pathologische bevindingen op, terwijl wel bij twee vrouwen een symptomatisch endometriumcarcinoom werd gevonden tijdens het interval tussen twee surveillance bezoeken (Dove-Edwin 2002). In de tweede studie werden gedurende 197 patiëntjaren drie premaligne laesies van het endometrium gevonden bij transvaginale echoscopie. Eén patiënte had een symptomatisch intervalcarcinoom van het endometrium, stadium IIA (Rijcken 2003). In geen van beide studies werd ovariële pathologie gevonden. Recent werd een derde studie gepubliceerd naar de effectiviteit van gynaecologische surveillance, waarbij niet alleen transvaginale echoscopie maar tevens endometriumbiopsie werd verricht (Renkonen-Sinisalo 2006). Van 175 mutatiedraagsters werden 759 persoonsjaren geëvalueerd waarbij vier van de veertien gediagnosticeerde endometriumcarcinomen gevonden zijn door transvaginale echoscopie, acht van de veertien door endometriumbiopsie waarbij met deze laatste techniek ook nog bij veertien patiënten een potentieel premaligne hyperplasie van het endometrium ontdekt werd. Vier gevallen van ovariumcarcinoom traden tijdens deze periode op, maar geen ervan werd tijdens de surveillance gevonden.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat (jaarlijkse) surveillance van het endometrium middels transvaginale echoscopie premaligne laesies van het endometrium kan opsporen. C Rijcken 2003, Renkonen-Sinisalo 2006
Niveau 3	Surveillance is effectiever wanneer naast transvaginale echoscopie ook endometriumbiopsie wordt verricht. C Renkonen-Sinisalo 2006
Niveau 3	Ondanks jaarlijkse surveillance met behulp van transvaginale echoscopie met of zonder endometriumbiopsie worden er toch interval endometriumcarcinomen gevonden. Een verbeterde overleving door surveillance is in geen van de studies aangetoond. C Dove-Edwin 2002, Rijcken 2003, Renkonen-Sinisalo 2006

Overige overwegingen

In negen cohortstudies, waarvan drie prospectieve en zes retrospectieve naar de effectiviteit van surveillance op ovariumcarcinoom bij vrouwen met een *BRCA1/2*-mutatie of familiale eierstokkanker bleek deze surveillance niet effectief (Gaarenstroom 2006, Oei 2006, Olivier 2006, Vasen 2005, Meeuwissen 2005, Stirling 2005, Laframboise 2002, Scheuer 2002, Dorum 1999). Op grond van de literatuur over de

effectiviteit van ovariële surveillance bij *BRCA1/2*-mutatiedraagsters is effectiviteit van deze surveillance bij Lynch syndroom met een relatief licht verhoogde kans op ovariumcarcinoom niet te verwachten.

Vrouwen met erfelijke aanleg voor Lynch syndroom weten dat zij een hoog risico hebben op endometriumcarcinoom en een licht verhoogd risico op ovariumcarcinoom. Jaarlijkse surveillance kan helpen de psychische belasting van deze kennis te dragen. Regelmatig contact met en voorlichting door een gynaecoloog kunnen er voorts aan bijdragen dat een vrouw bij vroege symptomen van endometriumcarcinoom (abnormaal vaginaal bloedverlies) zich tot een arts wendt voor nadere diagnostiek, met daardoor een hoge kans op het vinden van een laag stadium van endometriumcarcinoom.

De mediane leeftijd waarop endometriumcarcinoom optreedt, is 45-50 jaar (Burke 1997). Gezien de leeftijd van voorkomen van endometriumcarcinoom bij Lynch syndroom wordt een startleeftijd voor surveillance geadviseerd van 30-35 jaar waarbij op basis van de literatuur geen advies over de eindleeftijd te geven is. De vijfjaarsoverleving na behandeling van endometriumcarcinoom bij Lynch syndroom is hoog (> 80%). Het is niet te verwachten dat door regelmatige surveillance de overleving na behandeling van endometriumcarcinoom aantoonbaar verbetert, zeker niet indien door goede voorlichting patiënten in geval van abnormaal bloedverlies zich direct tot een arts wenden. Er zijn aanwijzingen dat gebruik van orale anticonceptiva het risico op het ontstaan van zowel endometrium- als ovariumcarcinoom blijvend vermindert, maar deze studies zijn niet specifiek verricht bij patiënten met Lynch syndroom (Bernstein 2006).

Recent verscheen een studie (Schmeler, 2006), waarin preventieve operatie (hysterectomie, adnectomie) bij MMR-mutatiedraagsters werd voorgesteld, ter preventie van endometrium- en ovariumcarcinoom. De aanbeveling beruiste op een retrospectieve studie, waarin het optreden van genoemde tumoren werd vergeleken tussen een groep vrouwen, die wel en een groep vrouwen, die geen profylactische operatie hadden ondergaan. Gezien de retrospectieve aard van de studie blijft een aantal vragen over de voor- en nadelen van preventieve hysterectomie en adnectomie voor deze groep vooralsnog onbeantwoord. Er ontbreken prospectieve studies naar de effecten van profylactische chirurgie op de incidentie van en sterfte door gynaecologische tumoren bij Lynch syndroom en naar nadelige effecten van chirurgische interventie. De leden van de richtlijnwerkgroep Erfelijke darmkanker is van mening dat, patiënten gecounselde dienen te worden over genoemde gegevens over preventieve chirurgie. In het bijzonder in geval van laparotomie bij een bewezen MMR-mutatiedraagster met een voltooid gezin dient de mogelijkheid van preventieve hysterectomie met medeneming van beide adnexa besproken te worden (Schmeler 2006, Lindor 2006).

Aanbevelingen

Vrouwen met erfelijke aanleg voor Lynch syndroom moeten goed worden voorgelicht over het risico op endometriumcarcinoom, de mogelijkheden en beperkingen van surveillance en moeten voorlichting krijgen over de vroege symptomen.

Strikte advisering voor of tegen surveillance is op grond van de beperkte literatuur niet rationeel.

In geval van surveillance is de effectiviteit van jaarlijkse endometriumbiopsie hoger dan van uitsluitend transvaginaal echoscopie.

De mogelijkheid van preventieve hysterectomie met medeneming van beide adnexa dient besproken te worden, in het bijzonder in geval van laparotomie bij een bewezen MMR-mutatiedraagster met een voltooid gezin.

19. Tamoxifengebruik

Screening bij tamoxifengebruik zonder klachten heeft geen waarde. Bij de eerste klacht van abnormaal (postmenopauzaal) vaginaal bloed(erig)verlies is histopathologisch onderzoek van het endometrium noodzakelijk. De tamoxifengebruikster dient in deze zin geïnstrueerd te worden (in geval van bloedverlies verwijzing naar gynaecoloog). Onder invloed van tamoxifen kan een karakteristiek echobeeld ontstaan ('Swiss cheese aspect') dat verklaard wordt door veranderingen van epitheel en stroma (hyperplasie). Dit kan zowel onder het lumaal epitheel ontstaan met een leeg cavum uteri, of in de vorm van een endometriumpoliep. Dit verklaart het hoge percentage fout positieve echoscopieën bij tamoxifengebruik, waardoor deze techniek niet geschikt is als screeningsinstrument bij postmenopauzale tamoxifengebruiksters.

20. Echografie

Abnormaal vaginaal bloedverlies, waaronder begrepen postmenopauzaal bloedverlies vormt een indicatie tot transvaginaal echoscopisch onderzoek (zie NVOG-richtlijn '[Diagnostiek bij abnormaal vaginaal bloed](#)' en zie [bijlage 15](#)). De echografie is van grote betekenis bij de selectie van vrouwen met een verhoogd risico. Hoewel de echografie een hoge sensitiviteit heeft om endometriumcarcinoom aan te tonen, is haar

grootste bijdrage de hoge negatieve voorspellende waarde. Een recente meta-analyse van 35 studies liet zien dat negatieve bevindingen bij echografie het risico op kanker zou reduceren tot slechts 1%. De echografie is hierom een gemakkelijk toepasbaar en effectief middel om een endometriumcarcinoom uit te sluiten en vrouwen te selecteren die voor een endometriumbiopsie in aanmerking komen. Met behulp van een vaginale transducer kan echoscopisch de dikte van het endometrium worden gemeten. Aangezien het bij postmenopauzale vrouwen veelal onmogelijk is het endometrium als enkele laag in beeld te brengen, wordt in het vervolg met de endometriumdikte de dikte in mm van twee lagen ('dubbele dikte') bedoeld. Bij een endometriumdikte van 4 mm of minder blijkt de kans op een endometriumcarcinoom bijzonder klein te zijn. De kans op alle, voor de postmenopauze afwijkende histologie (alles behalve atrofie) wordt bij deze afkapwaarde geschat op 5,5%. Bij abnormaal uterien bloedverlies vóór de menopauze dient het endometrium bij voorkeur in de proliferatiefase beoordeeld te worden. Bij een dun endometrium (dubbele dikte < 10 mm) blijkt de kans op (relevante) endometriumpathologie zeer klein. Indien het endometrium dik, irregulier of moeilijk te beoordelen is, is het te overwegen een fysiologische zoutoplossing in de uterus te spuiten als negatief contrastmedium, zodat (benigne) intracavitare pathologie beter te visualiseren en te interpreteren is. Dit heet ook wel SIS (saline infusion sonography). Door het gebruik van SIS is een hysteroscopie vaak niet meer geïndiceerd zonder dat een intracavitare afwijking over het hoofd gezien wordt. Onder invloed van tamoxifen kan een karakteristiek echobeeld ontstaan dat verklaard wordt door veranderingen van epitheel en stroma. Dit kan zowel onder het lumaal epitheel ontstaan met een leeg cavum uteri, of in de vorm van een endometrium poliep. Dit verklaart het hoge percentage fout positieve echoscopieën bij tamoxifen.

21. Poliklinische endometriumsampling

Er staat ons een aantal instrumenten ter beschikking om endometriumweefsel te krijgen, maar er zijn relatief weinig gerandomiseerde, gecontroleerde trials die laten zien welk instrument het meest effectief is. In niet-gerandomiseerde studies bleek het opeenvolgend gebruik van de Novak-curette en de Vabra-aspirator even nauwkeurig als de traditionele gefractioneerde curettage. De Pipelle bleek in twee gerandomiseerde gecontroleerde uitgevoerde studies even nauwkeurig te zijn als de Novak-curette en beter te verdragen. (zie voor de rol van SIS-echo [bijlage 20](#)). Zie hiervoor ook de NVOG richtlijn '[Diagnostiek abnormaal uterien bloedverlies in de postmenopauze](#)'.

22. Stichting Olijf

Stichting Olijf
Postbus 1478
1000 BL AMSTERDAM
Hulplijn: (0800) 022 6622
Secretariaat: (033) 463 3299
E-mail : olijf@olijf.nl
Website: <http://www.olijf.nfk.nl/>

Nuttige websites voor meer informatie:

<http://www.kwfkankerbestrijding.nl/>
<http://www.nvog.nl/> > voorlichting
<http://www.herstellenbalans.nl/>

23. Overzicht van initiële en adjuvante behandeling

FIGO 2009 Stadium	Graad	Leeftijd	Histologisch type	Chirurgie	Adjuvante therapie
IA	1, 2	alle	Endometrioid	TAH/TLH+BSO	geen
	3	< 60	Endometrioid	TAH/TLH+BSO	geen (indien LVSI*: als >60 jaar)
	3	≥ 60	Endometrioid	TAH/TLH+BSO	vaginale brachytherapie*
	3	alle	Sereus/clear cell	complete stadiëring	vaginale brachytherapie*
IB	1, 2	< 60	Endometrioid	TAH/TLH+BSO	geen
	1, 2	≥ 60	Endometrioid	TAH/TLH+BSO	vaginale brachytherapie
	3		Endometrioid	TAH+BSO	radiotherapie overweeg chemotherapie**
	3	alle	Sereus	complete stadiëring	

					uitwendige radiotherapie*** overweeg chemotherapie**
	3	alle	Clear cell	complete stadiëring	uitwendige radiotherapie***
II	1, 2, 3	alle	Endometrioid	radicale hysterectomie met vaginamanchet en lymfadenectomie TAH+BSO	radiotherapie afhankelijk van histologische bevindingen (irradicaliteit, parametriumgroei, graad 3 met diepe invasie of met LVSI) overweeg chemotherapie** radiotherapie (uitwendig, i.p. brachytherapie boost) overweeg chemotherapie**
II	3	alle	Sereus****	complete stadiëring incl. radicale UE en vaginamanchet complete stadiëring	radiotherapie afhankelijk van histologische bevindingen (irradicaliteit, parametrium, LVSI) overweeg chemotherapie** radiotherapie (uitwendig, i.p. brachytherapie boost) overweeg chemotherapie**
II	3	alle	Clear cell****	complete stadiëring incl. radicale UE en vaginamanchet complete stadiëring	radiotherapie afhankelijk van histologische bevindingen (irradicaliteit, parametrium, LVSI) radiotherapie (uitwendig, i.p. brachytherapie boost)
IIIA	1, 2, 3	alle	Endometrioid	TAH+BSO, geen macroscopische rest	uitwendige radiotherapie overweeg chemotherapie**
IIIB _{parametr.}	1, 2, 3	alleen parametriuminvasie		Behandeling als stadium IIIA	
IIIB _{vagina}	1, 2, 3	vagina	Endometroid	TAH+BSO, geen macroscopische rest niet primair resectabel	uitwendige en inwendige radiotherapie primaire uitwendige en inwendige radiotherapie cf. cervixcarcinoom; evt. gevolgd door hysterectomie
IIIC ₁ IIIC ₂	1, 2, 3	alle	Endometroid	TAH+BSO +/- lymfadenectomie, geen macroscopische rest	uitwendige radiotherapie overweeg chemotherapie**
III	3	alle	Sereus ****	complete stadiëring, geen macroscopische rest	aanbevolen chemotherapie** overweeg radiotherapie (met name indien beperkt stadium III en/of alleen kliermetastasen)
III	3	alle	Clear cell****	complete stadiëring, geen macroscopische rest	overweeg chemotherapie** overweeg radiotherapie (met name indien beperkt stadium III en/of alleen kliermetastasen)
IVA	1, 2, 3		alle		individualiseren
IVB	1, 2, 3				

* bij stadium IA met myometriuminvasie

** behandeling bij voorkeur in trialverband

*** evt. vaginale brachytherapie indien geen andere risicofactoren

**** bij een percentage van minimaal 25% sereus/clearcell carcinoomcomponent wordt behandeld als zijnde een sereus/clearcell endometriucarcinoom.

TAH totaal abdominale hysterectomie

TLH totaal laparoscopische hysterectomie

BSO bilateraal salpigo-oöphorectomie

24. Chirurgische stadiëringsprocedure

Patiënten met een verhoogd risico op tumoruitbreiding buiten de uterus dienen behandeld te worden door gynaecologen met oncologische expertise. Algemeen aanvaard is een mediane onderbuikslaparotomie te verrichten; bij een vroeg stadium kan deze ingreep ook laparoscopisch worden verricht, indien men hier ervaren in is. Het omentum, de lever, het cavum Douglasi en de adnexa dienen onderzocht en gepalpeerd te worden op mogelijke metastasen, gevolgd door palpatie naar verdachte of vergrote lymfeklieren para-aortaal en in het kleine bekken. De standaardprocedure dient dan te zijn: een extrafasciale totale abdominale hysterectomie met bilaterale salpingo-oöforectomie(TAH+BSO). BSO wordt geadviseerd ook bij een normaal aspect van de adnexa omdat deze micro-metastasen kunnen bevatten. Het verwijderen van een ruime vaginale manchet is in het algemeen niet noodzakelijk, noch het verwijderen van parametraan weefsel, tenzij eerder niet vermoede cervicale uitbreiding blijkt.

Enkele aandachtspunten:

- het tegelijkertijd verrichten van andere operaties (MMK, Burch, prolaps) is onjuist, vanwege de mogelijkheid van contaminatie met tumorcellen in het operatiegebied;
- het plaatsen van een uterus-klem en het gebruik van een trekteugel door de uterus zijn gecontraïndiceerd; in plaats hiervan worden beiderzijds van de uterus klemmen geplaatst die de ligamenta rotunda en propria bevatten als ook de tuba;
- alleen bij patiënten met een duidelijk verhoogd operatierisico zoals extreme adipositas of slechte cardiale of pulmonale toestand kan gekozen worden voor de minder belastende vaginale uterusextirpatie met bilaterale adnexextirpatie.

Richtlijnen voor de stadiëringsoperatie:

- Mediane onder- en bovenbuiklaparotomie.
- Afname van ascites voor cytologisch onderzoek. Bij afwezigheid van ascites dient de buik te worden gespoeld met fysiologisch zout en de spoelvloeistof te worden ingestuurd voor cytologisch onderzoek.
- Inspectie en palpatie van alle sereuze oppervlakten in de buikholte.
- Uterus en adnex extirpatie
- Infracolische omentectomie.
- Stadiëringsbipten van:
 - ◆ alle plaatsen waarmee de ovariumtumor adhesief of vergroeid is.
 - ◆ alle macroscopisch verdachte plaatsen en adhaesies.
 - ◆ biopsieën van het peritoneum van:
 - ◆ het cavum Douglasi.
 - ◆ het blaasperitoneum.
 - ◆ het peritoneum van de bekkenwanden.
 - ◆ de paracolische goten links en rechts.
 - ◆ de rechter diafragmakoepeel
- Lymfkliersampling: Lymfkliersampling dient te bestaan uit resectie van minimaal 10 klieren en wel van de volgende klierregio's:
 - ◆ Paraaortale en paracavale lymfklieren (onder de vena renalis en boven de uitmonding van de arteria mesenterica inferior),
 - ◆ beiderzijds lymfklieren rond de communis, interne en -externe iliacale vaten en uit de fossa obturatoria.

Er zijn geen aanwijzingen dat een radicale lymfadenectomie een betere overleving geeft dan een adequate lymfkliersampling.

25. Radiotherapie

Uitwendige radiotherapie

Het **doelgebied** voor radiotherapie omvat de parametria en paracolpia, de proximale helft van de vagina, en de lymfdrainage stations in het kleine bekken, d.w.z. langs de iliaca interna, proximale iliaca externa en distale iliaca communis.

Op indicatie worden meer lymfklierstations in het doelgebied opgenomen:

- bij lymfkliermetastasen in het bekken: het proximale iliaca communis traject en distale iliaca externa traject
- bij lymfkliermetastasen in het iliaca communis- of para-aortale traject: de laag- of gehele para-aortale regio totdat een marge boven het aangedane traject is verkregen.
- bij doorgroei in het caudale 1/3 deel van de vagina: distale iliaca interna en inguinale regio.

De **bestralingstechniek** bestaat uit een meervelden techniek (traditioneel wordt doorgaans een vier-velden 'box' techniek gebruikt) welke de mogelijkheid biedt met name de dunne darm via de laterale velden zoveel mogelijk af te schermen. Hierbij wordt gebruik gemaakt van 3-dimensionale conformatie radiotherapie d.m.v. CT-planning. **Intensiteitsgemoduleerde radiotherapie** (IMRT) is een zeer geavanceerde planningstechniek waarbij de intensiteit binnen de bestralingsbundels gevarieerd kan worden en die betere sparing van normale weefsels nabij het doelgebied mogelijk maakt; IMRT wordt momenteel in vele centra geleidelijk geïntroduceerd.

De **bestralingsdosis** voor postoperatieve radiotherapie bedraagt 45-50 Gy; deze dosis wordt in 23-28 bestralingsfracties van 1.8-2.0 Gy gegeven.

Een hogere dosis radiotherapie (d.m.v. "boost" bestraling op een beperkt gebied) wordt overwogen bij

- krap radicale chirurgie of irradicaliteit. Hierbij wordt op het risicogebied d.m.v. CT-planning een totale dosis van 60 Gy (microscopische irradicaliteit) tot 66 à 70 Gy (macroscopische rest) gegeven. Bij irradicaliteit of krappe radicaliteit ter hoogte van de vagina zal de boost doorgaans d.m.v. brachytherapie worden gegeven.
- patiënten die op medische gronden inoperabel zijn - in deze situatie wordt na uitwendige radiotherapie intra-uteriene brachytherapie gegeven (hiervoor moet in principe een vorm van anaesthesie mogelijk zijn), of eventueel een uitwendige boost.

Inwendige radiotherapie (vaginale brachytherapie)

Bij **brachytherapie** wordt gebruik gemaakt van applicatoren die in de vagina worden aangebracht (vaginaal cilinder of vaginale ovoiden). In deze applicatoren wordt m.b.v. afterloading apparatuur een bestralingsbron met hoge of 'gepulseerde' doseringsnelheid (High Dose Rate HDR, of Pulsed dose rate, PDR) op de plaats gebracht waar de dosis moet worden toegediend. Door de fysische eigenschappen van deze radioactieve bron kan een relatief hoge dosis in de vagina worden gegeven zonder een te hoge belasting van de omringende weefsels. Afhankelijk van de indicatie en de gebruikte techniek wordt de brachytherapie in een of meerdere sessies gegeven.

Bij **adjuvante vaginale brachytherapie** alleen (zonder uitwendige bestraling) wordt meestal de proximale helft van de vagina bestraald tot een dosis van 21 Gy HDR in 3 fracties van 7 Gy, gedoseerd op 5 mm van het oppervlak en van de top, of een equivalent schema met PDR.

Bij **boost d.m.v. brachytherapie** na uitwendige bestraling wordt meestal de topregio (proximale 1/3) van de vagina bestraald tot een dosis van 8-11 Gy HDR in 1-2 fracties van 5-8 Gy, gedoseerd op 5 mm van het oppervlak en van de top, of een equivalent schema met PDR.

Notities

Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende diagnostiek	
A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of beslistkundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies	
1	ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
2	ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
3	ten minste één onderzoek van niveau A2, B of C;
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Tabel 1. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade/bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2			

	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Tabel 2. Niveau van bewijs van de op de artikelen gebaseerde conclusies

1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de projectgroepleden

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: oncoline@iknl.nl

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website www.oncoline.nl of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Externe links

De website www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.