Beleidslijnen: maligne tumoren van het endometrium

EPIDEMIOLOGIE

Endometriumcarcinoom is de zesde meest voorkomende maligniteit onder vrouwen wereldwijd, in ontwikkelde landen de vierde frequentst voorkomende. De gemiddelde leeftijd is 63 jaar. Obesitas, langdurige blootstelling aan endogene of exogene oestrogenen (PCOS, anovulatie, nulliparitеit, …), hypertensie en diabetes mellitus zijn gekende risicofactoren voor het ontwikkelen van een endometriumcarcinoom. Obesitas is de belangrijkste risicofactor (risico 3% bij normaal BMI; meer dan verdubbeling per BMI-stijging met 5 punten).

Vijf procent van de carcinomen kaderen in een Lynch syndroom. Postmenopauzaal bloedverlies is een frequent en vroegtijdig symptoom, presenterend in 90 procent van de casussen. De primaire behandeling is chirurgisch, waarbij laparoscopie bewezen niet inferieur is en zo te verkiezen boven de open benadering.

FIGO STADIËRING

TABLE 1 2023 FIGO staging of cancer of the endometrium.[a,b]

Stage	Description
Stage I	Confined to the uterine corpus and ovary[c]
IA	Disease limited to the endometrium OR non-aggressive histological type, i.e. low-grade endometroid, with invasion of less than half of myometrium with no or focal lymphovascular space involvement (LVSI) OR good prognosis disease
	IA1 Non-aggressive histological type limited to an endometrial polyp OR confined to the endometrium
	IA2 Non-aggressive histological types involving less than half of the myometrium with no or focal LVSI
	IA3 Low-grade endometrioid carcinomas limited to the uterus and ovary[c]
IB	Non-aggressive histological types with invasion of half or more of the myometrium, and with no or focal LVSI[d]
IC	Aggressive histological types[e] limited to a polyp or confined to the endometrium
Stage II	Invasion of cervical stroma without extrauterine extension OR with substantial LVSI OR aggressive histological types with myometrial invasion
IIA	Invasion of the cervical stroma of non-aggressive histological types
IIB	Substantial LVSI[d] of non-aggressive histological types
IIC	Aggressive histological types[e] with any myometrial involvement
Stage III	Local and/or regional spread of the tumor of any histological subtype
IIIA	Invasion of uterine serosa, adnexa, or both by direct extension or metastasis
	IIIA1 Spread to ovary or fallopian tube (except when meeting stage IA3 criteria)[c] IIIA2 Involvement of uterine subserosa or spread through the uterine serosa
IIIB	Metastasis or direct spread to the vagina and/or to the parametria or pelvic peritoneum
	IIIB1 Metastasis or direct spread to the vagina and/or the parametria IIIB2 Metastasis to the pelvic peritoneum
IIIC	Metastasis to the pelvic or para-aortic lymph nodes or both[f]
	IIIC1 Metastasis to the pelvic lymph nodes IIIC1i Micrometastasis IIIC1ii Macrometastasis IIIC2 Metastasis to para-aortic lymph nodes up to the renal vessels, with or without metastasis to the pelvic lymph nodes IIIC2i Micrometastasis IIIC2ii Macrometastasis
Stage IV	Spread to the bladder mucosa and/or intestinal mucosa and/or distance metastasis
IVA	Invasion of the bladder mucosa and/or the intestinal/bowel mucosa
IVB	Abdominal peritoneal metastasis beyond the pelvis
IVC	Distant metastasis, including metastasis to any extra- or intra-abdominal lymph nodes above the renal vessels, lungs, liver, brain, or bone

Abbreviations: EEC, endometrioid carcinoma; LVSI, lymphovascular space involvement.

[a]Endometrial cancer is surgically staged and pathologically examined. In all stages, the grade of the lesion, the histological type and LVSI must be recorded. If available and feasible, molecular classification testing (*POLEmut*, MMRd, NSMP, p53abn) is encouraged in all patients with endometrial cancer for prognostic risk-group stratification and as factors that might influence adjuvant and systemic treatment decisions (Table 2).

[b]In early endometrial cancer, the standard surgery is a total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy via a minimally invasive laparoscopic approach. Staging procedures include infracolic omentectomy in specific histological subtypes, such as serous and undifferentiated endometrial carcinoma, as well as carcinosarcoma, due to the high risk of microscopic omental metastases. Lymph node staging should be performed in patients with intermediate-high/high-risk patients. Sentinel lymph node (SLN) biopsy is an adequate alternative to systematic lymphadenectomy for staging proposes. SLN biopsy can also be considered in low−/low-intermediate-risk patients to rule out occult lymph node metastases and to identify disease truly confined to the uterus. Thus, the ESGO-ESTRO-ESP guidelines allow an approach of SLN in all patients with endometrial carcinoma, which is endorsed by FIGO. In assumed early endometrial cancer, an SLN biopsy in an adequate alternative to systematic lymphadenectomy in high-intermediate and high-risk cases for the purpose of lymph node staging and can also be considered in low−/intermediate-risk disease to rule out occult lymph node metastases. An SLN biopsy should be done in association with thorough (ultrastaging) staging as it will increase the detection of low-volume disease in lymph nodes.

[c]Low-grade EECs involving both the endometrium and the ovary are considered to have a good prognosis, and no adjuvant treatment is recommended if all the below criteria are met. Disease limited to low-grade endometrioid carcinomas involving the endometrium and ovaries (Stage IA3) must be distinguished from extensive spread of the endometrial carcinoma to the ovary (Stage IIIA1), by the following criteria: (1) no more than superficial myometrial invasion is present (<50%); (2) absence of extensive/substantial LVSI; (3) absence of additional metastases; and (4) the ovarian tumor is unilateral, limited to the ovary, without capsule invasion/rupture (equivalent to pT1a).

[d]LVSI as defined in WHO 2021: extensive/substantial, ≥5 vessels involved.

[e]Grade and histological type

- Serous adenocarcinomas, clear cell adenocarcinomas, mesonephric-like carcinomas, gastrointestinal-type mucinous endometrial carcinoma, undifferentiated carcinomas, and carcinosarcomas are considered high-grade by definition. For EECs, grade is based on the proportion of solid areas: low grade = grade 1 (≤5%) and grade 2 (6%–50%); and high grade = grade 3 (>50%). Nuclear atypia excessive for the grade raises the grade of a grade 1 or 2 tumor by one. The presence of unusual nuclear atypia in an architecturally low-grade tumor should prompt the evaluation of p53 and consideration of serous carcinoma. Adenocarcinomas with squamous differentiation are graded according to the microscopic features of the glandular component.
- Non-aggressive histological types are composed of low-grade (grade 1 and 2) EECs. Aggressive histological types are composed of high-grade EECs (grade 3), serous, clear cell, undifferentiated, mixed, mesonephric-like, gastrointestinal mucinous type carcinomas, and carcinosarcomas.
- It should be noted that high-grade EECs (grade 3) are a prognostically, clinically, and molecularly heterogenous disease, and the tumor type that benefits most from applying molecular classification for improved prognostication and for treatment decision-making.[3] Without molecular classification, high-grade EECs cannot appropriately be allocated to a risk group and thus molecular profiling is particularly recommended in these patients. For practical purposes and to avoid undertreatment of patients, if the molecular classification is unknown, high-grade EECs were grouped together with the aggressive histological types in the actual FIGO classification.

[f]Micrometastases are considered to be metastatic involvement (pN1 (mi)). The prognostic significance of isolated tumor cells (ITCs) is unclear. The presence of ITCs should be documented and is regarded as pN0(i+). According to TNM8, macrometastases are >2 mm in size, micrometastases are 0.2–2 mm and/or >200 cells, and isolated tumor cells are ≥0.2 mm and ≤200 cells.[33] Based on staging established by FIGO and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer, 2017.

(FIGO 2023 – IJGO, 2023, S.Berek, et al)

TYPERING – histologie, differentiatiegraad, moleculair profiel

Histologische subtypes

1. **Endometrioïd**

   Endometrioïd carcinoma met of zonder squameuze differentiatie.
   85 % van de carcinomen van het corpus uteri. De prognose wordt hoofdzakelijk bepaald door het stadium en in stadium I door de diepte van myometriale infiltratie, differentiatiegraad, lymfeklierstatus en leeftijd. Recidiveren voor 50 à 60 % in het klein bekken.

- **Non-endometrioïd**

  - Sereus papillair carcinoma: 5 à 10 % van de carcinomen van het corpus uteri. 5-jaars overleving 25%. Recidiveren voor 60% buiten het klein bekken. Ze gedragen zich als een ovariumcarcinoma. 30% is

Her2 positief.

- Heldercellig carcinoma: 4% van de carcinomen van het corpus uteri. 5-jaars overleving 40%.Recidiveren voor 60% buiten het klein bekken. Metastaseren vooral in de bovenbuik (zonder peritoneale carcinomatose), lever, longen, (hersenen en bot).

- Mucineus carcinoma: zeldzaam. Goede prognose.
- Squameus carcinoma: zeer zeldzaam.
- Ongedifferentieerd carcinoma: zeer zeldzaam. indien dit voorkomt samen met een laaggradig carcinoma (Endometrioid carcinoma graad 1-2): "gededifferentieerd carcinoma"
- Gemengd carcinoma: 2 of meer van de vorige types komen samen voor. Enkel indien het tweede type > 10 % van het tumorvolume inneemt. 5 à 10% van de endometriumcarcinomen.

TYPE 1	**TYPE 2**
Oestrogeen dependent	Niet-oestrogeen dependent
Endometrioïd	Non-endometrioïd
Mutaties PTEN, KRAS, CTNNB1 en PIK3CA/MLH1 promotor hypermethylatie	Mutaties TP53, chromosomale instabiliteit

Histologische differentiatiegraad

G1 = 5% of minder met niet-squameus of morulair groeipatroon
G2 = 6 tot 50% niet spinocellulair of solide groeipatroon
G3 = meer dan 50% niet spinocellulair of solide groeipatroon

Nota bij gradering :

1. Bij ernstige cellulaire atypie één graad opgraderen.
2. Bij sereuze, clear-cell adenocarcinomen, en bij spinocellulaire epitheliomen bepaalt de nucleaire grading de differentiatiegraad.
3. Adenocarcinomen met squameuze differentiatie worden volgens de nucleaire grading van de glandulaire component ingedeeld.

Moleculair profiel

Klassieke parameters als gradering, lymfovasculaire spatie invasie (focaal of uitgebreid), myometriale invasiediepte en histologie blijven belangrijke prognostische parameters.

Nieuwer is de indeling van endometriumcarcinomen in 4 clusters/groepen op basis van The Cancer Genome Atlas: ultramutated (polymerase epsilon (POLE) mutates), hypermutated (microsatellite instability), copy number abnormalities - low en copy number abnormalities – high (Nature 2013). Concreet resulteert dit na immunohistochemische en moleculaire analyse in volgende subgroepen endometriumcarcinomen

- POLE gemuteerd (mutatie analyse)
- Mismatch Repair Deficiënt (MMRd - MSH6 en PMS2 immunohistochemische merkers)
- P53 wild type = NSMP (niet-specifiek moleculair profiel)
- P53 abnormaal (immunohistochemische merker)

(ProMiseE (Proactive Molecular classification tool Endometrial cancer –Talhouk et al, Br J Cancer 2015)

Deze moleculaire classificatie is toepasbaar op alle histologische subtypes uitgezonderd van de gededifferentieerde en clear cell endometriumcarcinomen, en speelt een rol in het uitstippelen van een adequaat adjuvant beleid, vooral bij high-grade of high risk endometriumcarcinomen. Waar POLE gemuteerde endometriumcarcinomen een excellente prognose hebben, is deze slecht voor p53 gemuteerde tumoren en intermediair voor de groep van MMR deficiënte tumoren en carcinomen met een niet gespecifieerd moleculair profiel (NSMP).

Onder andere omdat niet alle p53 mutaties perfect surrogaat zijn voor een TP53 mutatie, blijft een totaalbeschouwing inclusief traditionele pathologische factoren belangrijk. Bij low-risk en intermediate-risk endometriumcarcinomen met laaggradige histologie kan een POLE mutatie bepaling achterwege gelaten omdat deze de adjuvante behandeling niet zal wijzigen. POLE mutatie geeft niet alleen een belangrijke gunstige prognose maar neutraliseert bovendien een eventuele bijkomende minder gunstige moleculaire typering (p53 of MMRd) in de tumor die daarmee het besluit bepaalt tot geen nabehandeling.

Bij immunohistochemische analyse naar MMR status wordt de expressie van 4 MMR proteïnen nagegaan (MLH1, PMS2, MSH6 en MSH2). Nazicht van enkel PMS2 en MSH6 is een kostenefficiënter alternatief. Bij abnormale kleuring worden ook MLH1 en MSH2 nagekeken. Moleculaire analyse van de microsatelliet status (MSI-test) is een duurder alternatief. Bij verlies van MLH1 of PMS2 expressie wordt een analyse uitgevoerd naar MLH1 promotor methylatie status. In geval hypermethylatie afwezig is, kan de patiënt verwezen worden voor germline testing naar Lynch syndroom zeker bij verdachte familiale voorgeschiedenis.

Samenbrengen van de verschillende tumorparameters geeft een indeling in prognostische risicogroepen, zie tabel lager.

	Molecular classification				
	POLEmut	**MMRd**	**NSMP low grade and ER+**	**NSMP high grade or ER- ***	**p53abn**
Confined to the uterine corpus					
No myoinvasion, limited to polyp/endometrium	$IAm_{POLEmut}$	IA1/IC^	IA1	IA1/IC^	IA1/IC^
Myoinvasion < 50%, no/focal LVSI	$IAm_{POLEmut}$	IA2 / IIC^	IA2	IA2/IIC^	$IICm_{p53abn}$
Myoinvasion ≥ 50%, no/focal LVSI	$IAm_{POLEmut}$	IB/IIC^	IB	IB/IIC^	$IICm_{p53abn}$
Confined to the uterus (uterine corpus ± cervical invasion)					
Cervical stromal invasion, no/focal LVSI	$IAm_{POLEmut}$	IIA/IIC^	IIA	IIA/IIC^	$IICm_{p53abn}$
Uterine corpus ± cervical invasion, substantial LVSI	$IAm_{POLEmut}$	IIB/IIC^	IIB	IIB/IIC^	$IICm_{p53abn}$
Low-grade endometrioid carcinoma of both the endometrium + ovary					
Myoinvasion < 50%, no/focal LVSI, ovarian tumor pT1a	IA3			IA3*	IA3
Local and/or regional spread beyond uterus					
Spread to ovary or fallopian tube (except for #)	IIIA1	IIIA1			
Involvement of uterine subserosa or spread through uterine serosa	IIIA2	IIIA2			
Metastasis or direct spread to vagina and/or parametrium	IIIB	IIIB			
Metastasis to pelvic peritoneum	IIIC	IIIC			
Metastasis to pelvic lymph nodes	IIIC1	IIIC1			
Metastasis to para-aortic lymph nodes	IIIC2	IIIC2			
Locally advanced					
Invasion of bladder mucosa and/or intestinal mucosa	IVA	IVA			

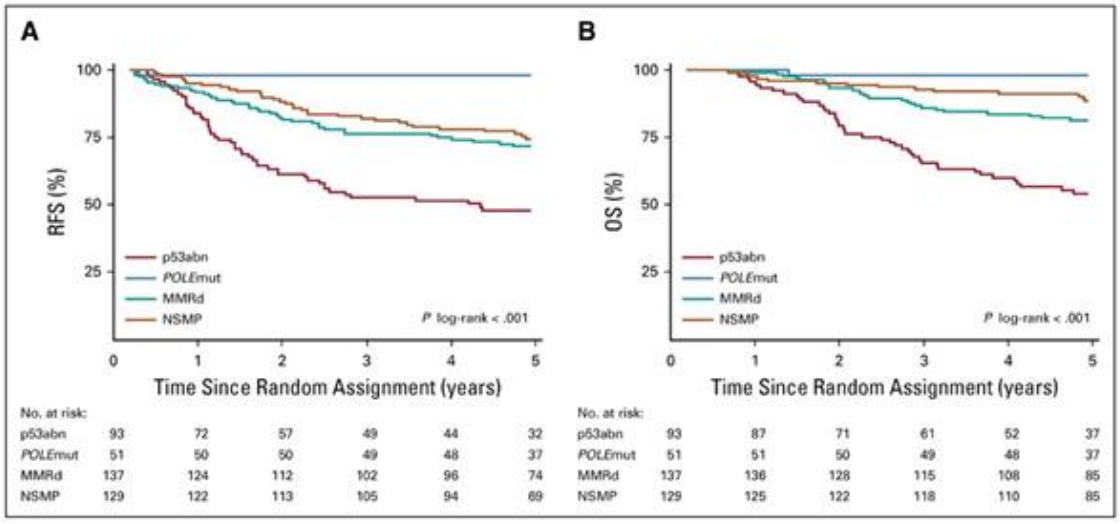
dMMR, mismatch repair deficient; ER, estrogen receptor; LVSI, lymphovascular space invasion; NSMP, no specific molecular profile; p53-abn, p53-abnormal; POLEmut, polymerase epsilon-ultramutated.
^ high-grade histologies are the FIGO 2023 aggressive histotypes that include high-grade endometrioid (grade 3), serous and clear cell carcinoma, carcinosarcoma, undifferentiated, mixed, mesonephric-like and gastro-intestinal mucinous type carcinoma
* the molecular subgroup NSMP high-grade/ER negative consists of either high-grade NSMP or ER-negative NSMP cases. In low-grade endometrioid carcinomas of both endometrium + ovary, only the ER-negative cases of the molecular subgroup NSMP high-grade/ER negative apply.
# myoinvasion < 50% + no/focal LVSI + ovarian tumor pT1a
£ overall 5-year risk of any recurrence

Low risk (£ < 8%)	Intermediate (£ 8-15%)	High-intermediate (£ 15-25%)	High (£ > 25%)	Uncertain (lack of data)

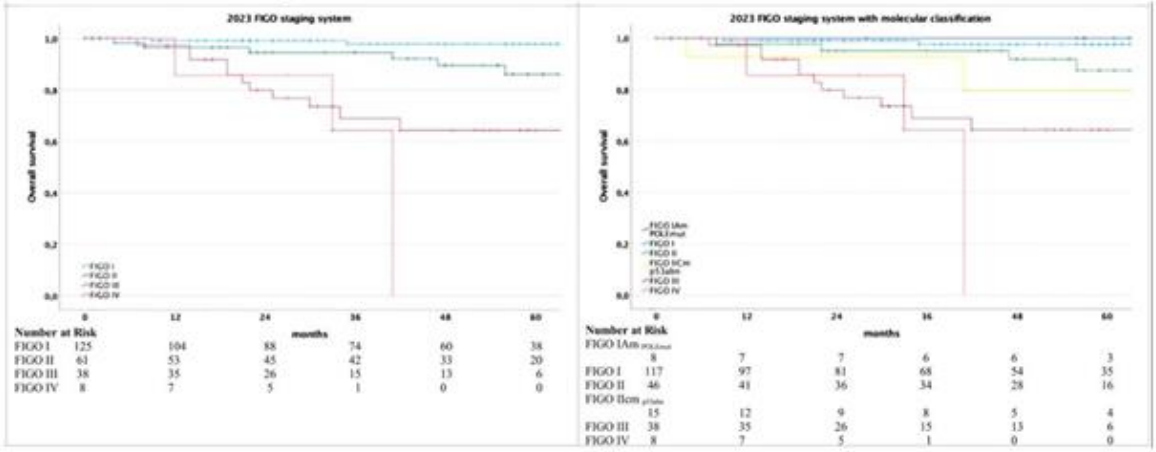
Uit ESGO guidelines 2025

Goedgekeurd op MCO 23 juni 2026

Recurrence free survival (A) and overall survival (B) in patients with histologically high-risk endometrial cancer by molecular classification [2]



Overall survival according to FIGO 2023 classification [3]



PRE- en INTRA- OPERATIEVE WORKUP

1. Pre-operatief

- **Anamnese:** medische en chirurgische voorgeschiedenis, medicatiegebruik
- **Familiale anamnese:** navraag Lynch gerelateerde carcinomen
- **Klinisch (+ systemisch) onderzoek:** pipelle en cervixcytologie**.** Bij verdachte kliniek/echografie met normale pipelle wordt een ambulante hysteroscopie met indien nodig biopsiename uitgevoerd.
- **Echografie:** transvaginale echografie heeft in ervaren handen een diagnostische performantie vergelijkbaar met die van MRI voor inschatten van myometriale invasiediepte.

- **Biochemie**
  - Hematologie, biochemie, stolling
  - Tumormerker CA 125
- **CT thorax/abdomen:** ter staging (adenopathieën, metastasen op afstand)

- **MRI:** hoge specificiteit in beoordeling diepte myometriuminvasie, invasie cervicale stroma of lymfeklieraanstasting. Wordt niet meer systematisch ingepland sinds beschikbaar worden van pelviene sentinelklierprocedure waardoor pre – of peroperatieve beoordeling van myometriale invasiediepte overbodig is geworden.
- **PET-scan:** niet standaard aangevraagd omwille van hoge specificiteit maar lagere sensitiviteit voor opsporing lymfekliermetastasen – te overwegen bij high-risk endometrium carcinoma (klinisch gevorderd Stadium III en IV en non-endometrioied)
- **Bij uitgebreide stadia op indicatie:** onderzoek onder narcose, cystoscopie, rectoscopie, botscan

2. Peroperatief

- Gerandomiseerd onderzoek toont een gelijkaardige overleving voor minimaal invasieve versus open benadering bij endometriumcarcinomen in een vroeg stadium, ook bij high risk patiënten.
  Tumoren met metastasen buiten uterus/cervix, uitgezonderd van lymfadenopathieën, vormen een relatieve contra-indicatie voor minimaal invasieve chirurgie.

- Standaard chirurgie behelst een hysterectomie met bilaterale adnexectomie. Een infracolische omentectomie wordt enkel uitgevoerd bij sereuze histologie en carcinosarcomen of ongedifferentieerde carcinomen. Vanzelfsprekend dienen maatregelen genomen om tumorspilling te vermijden

- Vriescoupes ter bepaling van myometriale invasiediepte worden niet meer uitgevoerd. De invoering van de sentinelklierprocedure heeft deze geste overbodig gemaakt.

- Er kan overwogen worden de ovaria te behouden bij patiënten jonger dan 45 jaar met een goed gedifferentieerd endometrioïd endometriumcarcinoom met myometriuminvasie van minder dan 50 procent en geen duidelijke ovariële of andere extra-uteriene ziekte

- Lymfeklierstadiëring

  Uit meerdere (ook prospectieve) studies blijkt een hoge sensitiviteit van de sentinelklierprocedure voor lymfeklierstadiëring in het kleine bekken bij patiënten met vroeg stadium ziekte. Ook in high-intermediate of high risk patiënten heeft de techniek een hoge sensitiviteit (FIRES, SHREC trial, Soliman et al Gyn Oncol, Cusimano et al JAMA). Ultrastaging van de sentinelklier bij pathologisch onderzoek laat bovendien toe om klein volume lymfekliermetastasen op te sporen die gemist zouden worden middels standaard pathologisch evaluatie.
  Indocyanidegroen geeft de beste sentinel detectie ratio's en wordt bij voorkeur in de cervix geïnjecteerd (1 amp in 20cc aqua, injectie diep en oppervlakkig op 9 en 15u). Meerdere protocollen zijn voorhanden voor plaats van injectie en graad van verdunning.
  De aanwezigheid van micrometastasen beïnvloedt de prognose in negatieve zin. De impact van Isolated Tumor Cells in de sentinelklier is nog onvoldoende gekend.
  Bij een positieve sentinel kan aanvullende para-aortale sampling overwogen worden om de adjuvante therapie verder te tailleren. Gerandomiseerde trials tonen aan dat een lymfadenectomie geen therapeutische waarde heeft (ASTEC trial, Benedetti J. Natl Cancer Inst).
  De sentinel klier procedure is niet betrouwbare indien er op preoperatieve beeldvorming pathologische vergrote verdachte lymfeklieren worden weerhouden.

  Wanneer een systematische lymfadenectomie wordt uitgevoerd, behelst dit een pelviene en para-aortale lymfedenectomie tot niveau vena renalis

Bij peroperatieve diagnose van lymfeklieraantasting wordt verdere systematische lymfadenectomie afgeraden. Debulking van grote adenopathieën kan wél, en een para-aortale stadiëring kan in dat geval ook overwogen.
Bij patiënten met een low-risk endometriumcarcinoom wordt een lymfadenectomie niet aangeraden.
Patiënten met intermediate-risk endometriumcarcinoom hebben ook geen benefit van een lymfadenectomie op vlak van overleving (kan mogelijks wel voor stadiëring).
Voor patiënten met high risk endometriumcarcinoom is een lymfadenectomie wél aangeraden.
Chirurgische herstadiëring kan overwogen bij onvolledig gestadieerde patiënten met high-intermediate of high-risk ziekte, als de outcome ervan implicaties heeft voor de adjuvante therapie (IV, B).

BEHANDELING - CHIRURGIE

I. STADIUM I

Totale (robot-geassisteerde) laparoscopische hysterectomie met bilaterale adnexectomie en pelviene sentinelklierprocedure

Opm:

- Bij falen van de sentineltechniek wordt een aanvullende lymfadenectomie aan de betreffende zijde uitgevoerd bij sereuze en clear cell histologie, carcinosarcomen en gr I/II endometrioïde endometriumcarcinomen met infiltratie van de buitenste helft van het myometrium
- Re-injectie van indocyanidegroen is mogelijk
- Bij niet-endometrioïde histologie of hooggradige endometrioïde carcinomen (met ongekend moleculair profiel) behoort een para-aortale lymfeklierstadiëring tot niveau van de Vena renalis tot de mogelijkheden om de adjuvante therapie te tailleren
- Lymfeklierstadiëring (pelviene sentinelklierprocedure) kan achterwege gelaten als er geen myometriale aantasting is
- Bij sereuze carcinomen, als ook carcinosarcomen, wordt een infracolische omentectomie uitgevoerd

II. STADIUM II

Zie stadium I. Pelviene lymfadenectomie in geval sentinelklierprocedure faalt. Eventuele para-aortale lymfadenectomie in tweede tijd, alternatief is beeldvorming (PET-CT).
De graad van radicaliteit van de hysterectomie heeft geen impact op de kans op lokaal herval, ziektevrije overleving en totale overleving. Een simpele hysterectomie volstaat (Liu T et al, ann surg oncol 2019). Uitgebreidere procedures dan een simpele hysterectomie zijn enkel zinvol om vrije marges te bekomen.

III. STADIUM III

Stadium IIIA

Zie stadium I. Pelviene lymfadenectomie in geval sentinelklierprocedure faalt. Eventuele para-aortale lymfadenectomie in tweede tijd (bij positieve pelviene klieren), alternatief is beeldvorming (PET/CT).

Stadium IIIB

Primaire radiochemotherapie

Stadium IIIC1/2

Hysterectomie + bilaterale adnexectomie + infracolische omentectomie + pelviene en para-aortale lymfadenectomie middels open benadering (debulking adenopathieën)

IV. STADIUM IV

Eventueel neoadjuvante chemotherapie met interval debulking bij uitblijven progressie, gevolgd door drie cycli chemotherapie.

BEHANDELING – ADJUVANTE THERAPIE

ESGO-ESMO-ESTRO guidelines 2020

LOW RISK

Table 2 Definition of prognostic risk groups

Risk group	Molecular classification unknown	Molecular classification known*†
Low	► Stage IA endometrioid + low-grade‡ + LVSI negative or focal	► Stage I–II ***POLEmut*** endometrial carcinoma, no residual disease ► Stage IA **MMRd/NSMP** endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVSI negative or focal

For stage III-IV POLEmut endometrial carcinoma insufficient data are available to allocate these patients to a prognostic risk-group

- For low-risk endometrial carcinoma, no adjuvant treatment is recommended [I,A]
- For stage I-II *POLE*mut cancers, omission of adjuvant treatment should be considered [III,A]
- For stage III-IVA with pathogenic *POLE* mutation, there are no outcome data without adjuvant treatment. Prospective registries are recommended [IV,C].

INTERMEDIATE RISK

Table 2 Definition of prognostic risk groups

Risk group	Molecular classification unknown	Molecular classification known*†
Intermediate	► Stage IB endometrioid + low-grade‡ + LVSI negative or focal ► Stage IA endometrioid + high-grade‡ + LVSI negative or focal ► Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiared carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion	► Stage IB **MMRd/NSMP** endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVSI negative or focal ► Stage IA **MMRd/NSMP** endometrioid carcinoma + high-grade‡ + LVSI negative or focal ► Stage IA **p53abn** and/or non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion

- Adjuvant brachytherapy can be recommended to decrease vaginal recurrence [I,A].
- Omission of adjuvant brachytherapy can be considered [III,A], especially for patiënts aged <60 years [II,A].
- For p53abn and non-endometrioïd carcinomas <u>without</u> myometrial invasion, adjuvant therapy is generally not recommended [III,C].

HIGH-INTERMEDIATE RISK

Table 2 Definition of prognostic risk groups

Risk group	Molecular classification unknown	Molecular classification known*†
High–intermediate	► Stage I endometrioid + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion ► Stage IB endometrioid high-grade‡ regardless of LVSI status ► Stage II	► Stage I **MMRd/NSMP** endometrioid carcinoma + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion ► Stage IB **MMRd/NSMP** endometrioid carcinoma high-grade‡ regardless of LVSI status ► Stage II **MMRd/NSMP** endometrioid carcinoma

HIGH-INTERMEDIATE RISK, pN0 AFTER LYMPH NODE STAGING

- Adjuvant brachytherapy can be recommended to decrease vaginal recurrence [II,B]
- EBRT can be considered for substantial LVSI and for stage II [I,B]
- Adjuvant chemotherapy can be considered, especially for high grade and/or substantial LVSI [II,C].
- Omission of any adjuvant treatment is an option [IV,C]

HIGH-INTERMEDIATE RISK, cN0/pNx WITHOUT LYMPH NODE STAGING

- Adjuvant EBRT is recommended, especially for substantial LVSI and/or for stage II [I,A]
- Additional adjuvant chemotherapy can be considered, especially for high-grade and/or substantial LVSI [II,B]
- Adjuvant brachytherapy alone can be considered for high-grade LVSI negative and for stage II grade 1 endometrioid carcinomas [II,B]

HIGH RISK

Table 2 Definition of prognostic risk groups

Risk group	Molecular classification unknown	Molecular classification known*†
High	► Stage III–IVA with no residual disease ► Stage I–IVA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion, and with no residual disease	► Stage III–IVA **MMRd/NSMP** endometrioid carcinoma with no residual disease ► Stage I–IVA **p53abn** endometrial carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease ► Stage I–IVA **NSMP/MMRd** serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease

- EBRT with concurrent and adjuvant chemotherapy [I,A], or alternatively sequential chemotherapy and radiotherapy is recommended [I,B].
- Chemotherapy alone is an alternative option [I,B]
- Carcinosarcomas should be treated as high-risk carcinomas (not as sarcomas) [IV,B]
- No specific recommendation for clear cell-recent data suggest MMRd CCC more favourable than NSMP CCC

- EBRT with concurrent and adjuvant chemotherapy [I,A], or alternatively sequential chemotherapy and radiotherapy is recommended [I,B].
- Chemotherapy alone is an alternative option [I,B]
- Carcinosarcomas should be treated as high-risk carcinomas (not as sarcomas) [IV,B]
- No specific recommendation for clear cell-recent data suggest MMRd CCC more favourable than NSMP CCC

Overzichtstabel (praktijk)

Adjuvant beleid indien moleculaire classificatie niet gekend is, stadium I en II

		LOW	INTERMEDIATE			HIGH-INTERMEDIATE				HIGH
STADIUM	**IA**	X	X	X		X				
	IB				X		X	X		
	II								X	
HISTOLOGIE	**Endometrioid**	X	X		X	X	X	X	X	
	non-endometrioid			X						X
LVSI	**Geen / focal**	X	X		X					
	substantieel					X	X			
GRADERING	**Laaggradig**	X			X					
	hooggradig		X					X		
MYOMETRIALE INVASIE	**Geen**			X						
	Wel									X
ADJUVANTE THERAPIE		GEEN	BT	GEEN	BT*	EBRT°	EBRT°	EBRT°^	EBRT§	EBRT + CT

* weg te laten indien < 60 jaar
° adjuvant chemotherapie kan worden overwogen
^ enkel BT zo LVSI afwezig

Goedgekeurd op MCO 23 juni 2026

§ indien graad 1: enkel BT

Adjuvant beleid indien moleculaire classificatie gekend is, stadium I en II

		LOW		INTERMEDIATE			HIGH-INTERMEDIATE				HIGH	
STADIUM	**IA**	X		X	X		X					
	IB					X		X	X			
	II									X		
HISTOLOGIE	**Endometrioid**			X		X	X	X	X	X		X
	non-endometrioid										X	
LVSI	**Geen / focal**	X		X		X						
	substantieel						X	X				
GRADERING	**Laaggradig**	X				X						
	hooggradig			X					X			
MYOMETRIALE INVASIE	**Geen**				X							
	Wel										X	X
MOLECULAIRE CLASSIFICATIE	POLEmt		X									
	MMRd/NSMP	X		X		X	X	X	X	X	X	
	p53mt				X							X
ADJUVANTE THERAPIE		GEEN	GEEN	BT	GEEN	BT	EBRT°	EBRT°	EBRT°^	EBRT§	EBRT + CT	EBRT + CT

° adjuvant chemotherapie kan worden overwogen
^ enkel BT zo LVSI afwezig
§ indien graad 1: enkel BT

RADIOTHERAPIE DOSIS SCHEMA

1. **Externe radiotherapie**
   45 – 50 Gy in 25 fracties van 1,8 Gy – 2 Gy, gevolgd door boost brachytherapie

   Geïntegreerde of sequentiële boost op residuele adenopathieën, site van ECE, positieve laterale snedevlakken

   Doelvolumes zie Small et al.

   Small W, Bosch WR, Harkenrider MM et al. NRG Oncology/RTOG Consensus Guidelines for Delineation of Clinical Target Volume for Intensity Modulated Pelvic Radiation Therapy in Postoperative Treatment of Endometrial and Cervical Cancer: An Update. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2021; 109(2):413–424.

2. **Vaginale Brachytherapie**
   Primair: High Dose-rate (HDR), 3 fracties van 7 Gy gedoseerd op 0,5 cm van het cilinderoppervlak
   Boost na externe radiotherapie: 2 fracties van 6 Gy

Wortman BG, Astreinidou E, Laman MS et al. Brachytherapy quality assurance in the PORTEC-4a trial for molecular-integrated risk profile guided adjuvant treatment of endometrial cancer. Radiother. Oncol. 2021; 155:160–166.

FIGO stadium III-IV

- Overweeg debulking met opzet tot volledige resectie en na vervollediging preoperatieve staging in alle subtypes, zonder systematische klierdissectie
- Primaire systeemtherapie indien upfront heelkunde niet haalbaar, overweeg uitgestelde heelkunde indien goede respons

ADJUVANTE (CHEMO-) THERAPIE

STADIUM I-II

LAAG – RISICO GROEP
- Geen

INTERMEDIATE RISICO GROEP
- Vaginale brachytherapie om vaginaal recidief te verminderen
  - Overweeg weg te laten, vooral bij<60j: risico op herval hoger (14%) maar geen OS verschil dankzij succesvolle therapie bij herval
- FIBO IA p53 abnormaal zonder myometriale invasie of enkel in poliep: geval per geval beslissing (geen inclusie in trials)

HOOG-INTERMEDIAIRE RISCO GROEP
- pN0 / cNo-pNx (geen LN staging uitgevoerd)
  - Adjuvant EBRT om locoregionaal recidief te verminderen
    - pN0: overweeg
    - cN0-PNx: aanbevolen, vooral bij veel LVI
    - en/of voor st II
  - Adjuvant brachyR i.p.v. EBRT
    - pN0: aanbevolen
    - cN0-pNx: overweeg indien veel LVI of stadium IIG1 endometrioid ca
  - Overweeg toevoeging (concomitant of sequentieel) chemotherapie, vooral indien G3 en/of veel LVI
    - EBRT: cisplatin 40mg/m2 q1w tijdens radiotherapie,
      Carboplatin/paclitaxel q3w 4 cycli na radiotherapie
    - brachytherapie: sequentieel carboplatin/paclitaxel 3 cycli

HOOG- RISICO GROEP

- Adjuvante EBRT met concomitant en adjuvant chemotherapie
    - Cisplatin 40mg/m2q1w tijdens radiotherapie, carboplatin/paclitaxel 4 cycli na radiotherapie
- Overweeg sequentieel chemotherapie en EBRT
    - Carboplatin/paclitaxel 4 cycli
    - Cisplatin (50) + doxorubicine (60) 3 cycli.
- Overweeg enkel chemotherapie
    - Carboplatin/paclitaxel 6 cycli

STADIUM III (INOPERABEL) – IV / ZIEKTEHERVAL

SYSTEEMTHERAPIE

- Vanaf stadium III (inoperabel) of de novo stadium IV
- Bij recidief na adjuvante systeemtherapie (herval >12 maanden sinds einde therapie)
- Alle histologie (tenzij sarcomen)
- Op basis van MMRstatus

- pMMR
    - 1e lijn:
        - carboplatin/taxol 6 cycli + durvalumab 1120mg q3w, gevolgd door maintenance durvalumab 1500mg q4w + olaparib 2x300mg (MNP). Duur: tot progressie/onaanvaardbare toxiciteit
        - 43 % winst in PFS; >2x langere gemiddelde responsduur (18.7 vs 7.6 maanden)
        - (alternatief: carboplatin/taxol 6 cycli met pembrolizumab, gevolgd door pembrolizumab in toto 2 jaar)
    - 2e lijn: pembrolizumab + lenvatinib na platinumchemoR (indien nog geen IO gehad)
    - 3e lijn: palliatieve chemotherapie, deelname trial

- dMMR
    - 1e lijn:
        - Carboplatin/taxol 6 cycli + dostalimab 500mg q3w, gevolgd door maintenance dostarlimab 1000mg q6w gedurende 3 jaren
        - (alternatief: carboplatin/taxol 6 cycli + durvalumab 1120mg q3w, gevolgd door maintenance durvalumab 150mg q4w tot progressie
        - (alternatief: carboplatin/taxol + pembrolizumab gevolgd door pembrolizumab gedurende 2 jaren

- Hormonale therapie
    - Predictieve factoren voor resons: laaggradig endometrioid, ER/PR status (maar kan ook bij receptornegatieve tumor; receptorstatus kan wijzigen)
    - Te overwegen bij slechte performance status of in 2e en 3e lijn
    - Provera 250-500mg en Megace 160mg
    - Alternatief: tamoxifen, aromatase-inhibitoren

- HER-2 positief
    - Trastuzumab/pertuzumab/trastuzumab-emtansine: via stalen

- BRCA+
    - Parp-inhibitor via stalen

OPVOLGING

- Algemeen:
    - herval meestal in 1e 3 jaar na therapie, meestal symptomatisch
    - CTscan vindt slechts 15% → niet aanbevolen
    - Ca125: lage gevoeligheid/specificiteit → niet aanbevolen
    - Patiëntbegeleiding ivm klachten/tekens van ziekte
    - Promotie lichaamsbeweging, gezond dieet, gewichtscontrole
- Laag risicogroep:
    - Jaar 1-2: 1x/6mnd klinisch/gynaecologisch
    - Jaar 3-5: 1x/jaar k/g
- IM/HR groep
    - Jaar 1-3: 1x/3mnd k/g
    - Jaar 4-5: 1x/6mnd k/g
    - CT te overwegen, vooral indien LN positief (1x/6mnd jaar 1-3)