

# BELEIDSLIJNEN: MALIGNIE TUMOREN VAN HET ENDOMETRIUM

## 1. STAGING

### FIGO staging (2009)

Stadium IA	Tumor beperkt tot het endometrium of < 50% doorgroei in het myometrium
Stadium IB	Invasie van tumor $\geq$ 50% doorgroei in het myometrium
Stadium II	Invasie endocervicaal stroma*
Stadium IIIA	Tumor invadeert de serosa en/of de adnexeën **
Stadium IIIB	Vaginale invasie of parametria invasie
Stadium IIIC	Metastasen in pelviene of para-aortisch klierstreken
Stadium IIIC1	Metastasen in pelviene klierstreken
Stadium IIIC2	Metastasen in para-aortisch klierstreken met of zonder metastasen in pelviene klierstreken
Stadium IVA	Invasie van blaas en/of darmmucosa
Stadium IVB	Meta 's op afstand, intraabdominale meta 's of inguinale klieren.

\* ingroei enkel in de endocervicale klieren blijft aan stadium I

\*\* positieve cytologie verandert het stadium niet

## 2. TYPERING

### 2.1. HISTOLOGISCHE SUBTYPES

#### 2.1.1. Endometrioid

Endometrioid 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.

### 2.1.2. Non-endometrioid

- 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.

- Helderceilig 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.

- 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.

---

## 2.2. 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 over 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.

## 3. EXPLORATIE

Anamnese: medische en chirurgische voorgeschiedenis, medicatiegebruik

Systemisch onderzoek insluitende BMI en bloeddruk, gynaecologisch onderzoek

Bloedname: hematologie, biochemie, stolling

Endometrium biopsie + uitstrijkje: 10% vals negatief

Bij een negatieve endometriumbiopsie in een symptomatische patiënt (postmenopauzaal bloedverlies) wordt een ambulante diagnostische hysteroscopie uitgevoerd

Preoperatieve staging lokale uitbreiding: transvaginale echografie uterus en/of MRI bekken (tumor grootte + invasiediepte myometrium)

Preoperatieve staging op metastasen: low dose CT- thorax en CT abdomen-bekken of PET-CT

Bij uitgebreide stadia onderzoek onder narcose

Cystoscopie: enkel op indicatie

Rectoscopie: enkel op indicatie

Botscan: enkel op indicatie

## 4. ANATOMISCHE DISTRIBUTIE EN CHIRURGIE

Bij het endometriumcarcinoma is de tumor beperkt tot de uterus in 70% van de gevallen. Postmenopauzaal bloedverlies is een frequent en vroegtijdig symptoom.

De primaire behandeling is chirurgisch tenzij in zeldzame gevallen de patiënt inoperabel is wegens gevorderd stadium of co-morbiditeit.

De chirurgische behandeling bestaat uit het verwijderen van de uterus, cervix en adnexen en bloc bij voorkeur via minimaal invasieve chirurgie (laparoscopisch al dan niet robot-geassisteerd).

### 4.1. CHIRURGISCHE SPECIFICATIES HYSTERECTOMIE:

- bij laparoscopische verwijdering kan een uterus manipulator in de cervix geschroefd worden;
- als initiële stap voorafgaand aan de hysterectomie worden de tuba uiteinden geobliteerd door coagulatie om eventuele spilling te voorkomen;
- indien ascites aanwezig is kan dit voor cytologie gestuurd worden;
- het abdomen wordt geïnspecteerd op extra-uteriene laesies - deze worden gebiopsieerd/geëxideerd;
- de baarmoeder wordt verwijderd met een kleine vaginale kraag;
- het verwijderen van de baarmoeder vaginaal dient intact te gebeuren; indien onmogelijk wordt de uterus verwijderd in een endobag via een pfannenstiel incisie;
- het bekken wordt gespoeld en bloedvrij gemaakt.

### 4.2. PEROPERATOIRE CHIRURGISCHE STAGING:

Een peroperatoire chirurgische staging van de diepte van myometrium invasie, cervicale invasie en adnexiële invasie in combinatie met de preoperatief gekende graad van tumordifferentiatie bepaalt de noodzaak tot verdere chirurgische staging adhv lymfadenectomie.

---

### 4.3. CHIRURGISCHE SPECIFICATIES LYMFADENECTOMIE:

Een pelviene lymfadenectomie in één tijd wordt uitgevoerd in alle patiënten behalve stadium IA graad 1 patiënten waar een poging tot lymfadenectomie technisch niet mogelijk of onveilig is.

Een pelviene lymfadenectomie bestaat uit het verwijderen van de bekkenklieren en bloc, insluitende iliaca externa, interna, communis en obturator fossa LNN.

Er bestaat geen eensgezindheid over het algoritme inzake besluitneming tot para-aortale lymfadenectomie. Indicaties tot para-aortale lymfadenectomie in één tijd waar het technisch mogelijk is, zijn:

- pathologische para-aortale LNN op medische beeldvorming
- graad 3 differentiatie, sereuze en heldercel carcinomen
- FIGO stadium IIIA

Een para-aortale lymfadenectomie bestaat uit het verwijderen van de paracavale , inter-aortocavale en para-aortale LNN tot het niveau van de linker vena renalis.

---

### 4.4. CHIRURGISCHE SPECIFICATIES SENTINELKLIERPROCEDURE:

Indicatie: endometrioïd type, klinisch stadium I zonder aanduiding van pathologische klieren op medische beeldvorming

Merker: - blauwe kleurstof ( isosulfaan blauw 1%, methyleenblauw 1%, patent blauw 2.5%)  
- indocyanine groen 1.25mg/ml  
- technetium-99m

Techniek: 4 cc merker verdeeld op positie 3 uur en 9 uur van de cervix met 1cc diep in het cervicale stroma (1-2cm) en 1cc submucosaal (1-2mm) net voor aanvang van de laparoscopie

Meting: near-infrared fluorescentie spectroscopie op het robotsysteem ('fire-fly'). Meest frekwente lokalisaties zijn iliaca interna (30%) en iliaca externa keten (35%)  
technetium-99m : zo laparoscopische navigator beschikbaar

Algoritme: verwijderen van alle LNN die aantekenen; hemi-pelvis lymfadenectomie wanneer geen side-specifieke SLN aangeeft

## 5. PATHOLOGISCHE RAPPORTERING

De volgende kenmerken dienen in het APO verslag vermeld te worden:

### 5.1. PREOPERATIEVE ENDOMETRIUMBIOPSIE

- histologisch type
- graad van differentiatie (gradering naar boven in 15-20% van gevallen op definitieve histologie hysterectomie specimen)

### 5.2. PEROPERATOIRE STAGING DOOR DE PATHOLOOG

- procedure: het hysterectomiespecimen wordt vers naar de dienst pathologische ontleedkunde gestuurd en onmiddellijk door de patholoog gewogen, opgemeten en geïnspecteerd. De uterus wordt in het coronale vlak geopend en de tumor wordt opgemeten. Vervolgens worden de voor- en achterwand van de uterus gelamelleerd in horizontale schijven. De zone waar de patholoog de diepste invasie van het myometrium vermoedt, wordt gebruikt voor peroperatoir spoedonderzoek. Soms vereist de dikte van het myometrium dat een totaalsnede in twee helften wordt verdeeld die elk worden ingevroren. Bij microscopisch onderzoek van de vriescoupe(s) bepaalt de patholoog of de tumor invasief is en zo ja of de invasie beperkt blijft tot de binnenste helft van het myometrium of dieper reikt. De patholoog meldt aan de chirurg de maximale tumor diameter, de invasie diepte en doet ook een poging de tumor te graderen. Het doorgegeven resultaat wordt op het aanvraagformulier genoteerd, met de initialen van de patholoog die het onderzoek verrichte. Na snijden van de vriescoupes wordt het weefsel gefixeerd en ingebed in paraffine voor het maken van de controles van de vriescoupes. Een gebeurlijke discrepantie tussen het peroperatoir doorgegeven resultaat en de controle van de vriescoupe wordt vermeld in het verslag.

- rapportering: diepte van myometriuminvasie (<50%, >50%, serosa invasie, cervicale invasie, adnexiële invasie)

### 5.3. DEFINITIEVE HISTOLOGIE HYSTERECTOMIE SPECIMEN

- histologisch type
- graad van differentiatie
- grootste tumordiameter
- lokalisatie van de tumor
  - diepte myometriuminvasie
- uitbreiding naar cervix (endocervicaal epitheel, stroma), vagina, adnexen
  - snederanden
  - lymfovasculaire invasie
  - hormoonreceptoren ER, PR
    - bij lymfadenectomie: aantal klieren en aantal positieve klieren, eventuele kapsel doorbraak
- genetisch onderzoek (IHC op MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 en MSI) bij patiënten < 50 jaar en betekenisvolle familiale geschiedenis voor endometrium- en/of colorectale kanker

## 6. BEHANDELING

### 6.1. ENDOMETRIOÏD ADENOCARCINOMA

#### 6.1.1. Stadium IA G1 en 2 (laag risico)

##### ◆ CHIRURGIE

Hysterectomie met bilaterale adnexectomie.

Geen systematische lymfadenectomie. Lymfadenectomie te overwegen bij stadium IA graad 2 en een tumor groter dan 3 cm.

##### ◆ NABEHANDELING

Geen (slechts 3% vaginatoprecidief).

#### 6.1.2. Stadium IA G3

##### • CHIRURGIE

Hysterectomie met bilaterale adnexectomie.

Systematische lymfadenectomie.

##### • NABEHANDELING

Volledige chirurgische staging: brachytherapie van de vaginakoepel

Onvolledige chirurgische staging: RT pelvis

#### 6.1.3. Stadium IB

##### ◆ CHIRURGIE

Hysterectomie met bilaterale adnexectomie.

Systematische lymfadenectomie : pelvisch (minimum 6 lymfeklieren per zijde) en para-aortale lymfadenectomie volgens oordeel chirurg en indicatiestelling (zie punt 4. ANATOMISCHE DISTRIBUTIE en CHIRURGIE)

#### ◆ NABEHANDELING

- Volledige chirurgische staging: Afhankelijk van de aanwezigheid van de volgende **ongunstige prognostische factoren**:

- leeftijd > 60 jaar
- graad 2
- lymfovasculaire invasie

- < 2 ongunstige factoren

Geen nabehandeling

- $\geq 2$  ongunstige factoren of graad 3

Nabehandeling: brachytherapie van de vaginakoepel.

- Onvolledige chirurgische staging: Afhankelijk van de aanwezigheid van de volgende ongunstige prognostische factoren:

- leeftijd > 60 jaar
- graad 2
- lymfovasculaire invasie

- < 2 ongunstige factoren

Nabehandeling: brachytherapie van de vaginakoepel.

- $\geq 2$  ongunstige factoren of graad 3

Nabehandeling: RT pelvis en chemotherapie te overwegen bij graad 3

#### 6.1.4. Stadium II

#### ◆ CHIRURGIE

Non-radicale hysterectomie met bilaterale adnexectomie.

Systematische lymfadenectomie: pelvisch (minimum 6 lymfeklieren per zijde) en en para-aortale lymfadenectomie volgens oordeel chirurg en indicatiestelling (zie punt 4. ANATOMISCHE DISTRIBUTIE en CHIRURGIE).

#### ◆ NABEHANDELING

Volledige chirurgische staging en geen lymfovasculaire invasie: brachytherapie van de vaginakoepel

Volledige chirurgische staging en lymfovasculaire invasie: RT pelvis

Onvolledige chirurgische staging: RT pelvis + brachytherapie en overweeg chemotherapie bij graad 3

### 6.1.5. Stadium III

#### ◆ CHIRURGIE

Hysterectomie met bilaterale adnexectomie.

Systematische lymfeklieruitruiming pelvisch en en para-aortale lymfadenectomie volgens oordeel chirurg en indicatiestelling (zie punt 4. ANATOMISCHE DISTRIBUTIE en CHIRURGIE).

#### ◆ NABEHANDELING

Volledige chirurgische staging:

Stadium IIIA en IIIB: RT pelvis + brachytherapie vaginakoepel .

Chemotherapie bij [onvolledige staging](#) of graad 3 te overwegen

Stadium IIIC1: RT pelvis + brachytherapie vaginakoepel , chemotherapie te overwegen

Stadium IIIC2: Chemotherapie + RT pelvis

### 6.1.6. Stadium IV

#### ◆ CHIRURGIE

1. Ascites en/of peritoneale of omentale meta 's en/of ovariële meta 's :

hysterectomie + selectieve (klinisch pathologische klieren) lymfeklieruitruiming + cytoreductieve chirurgie

2. Uitbreiding naar vagina, blaas, darm, rectum, parametrium :

Heelkunde waar mogelijk: exenteratie, debulking

3. Meta 's op afstand: cfr. behandeling van gemetastaseerde ziekte

#### ◆ NABEHANDELING

Stadium IVA: in functie van leeftijd en bestaande co-morbiditeit : chemotherapie. Klinische opvolg voor centraal recidief

### 6.1.7. Medisch inoperabele patienten:

Radiotherapie pelvis met boost op uterus.

Zo vooral endocervicale uitbreiding: boost met brachytherapie.

Intra-uteriene radiotherapie kan overwogen worden bij patienten met een kleine uterus (< 8 cm) met een beperkte diameter (< 4 cm).



## 6.2. NON-ENDOMETRIOÏD ADENOCARCINOMA (SEREUS PAPILLAIR EN HELDERCELLIG )

### ◆ CHIRURGIE

Hysterectomie met bilaterale adnexectomie , omentectomie, cytoreductie van macroscopisch zichtbare ziekte in het abdomen, pelvische en para-aortale lymfadenectomie indien technisch mogelijk

### ◆ NABEHANDELING

Stadium IA, geen lymfovasculaire invasie: overweeg brachytherapie van de vaginakoepel

Stadium IA, lymfovasculaire invasie: overweeg brachytherapie van de vaginakoepel en chemotherapie .

Stadium IB - IVA : overweeg chemotherapie en RT pelvis.

## 7. MOLECULAIR PROGNOSTISCHE FACTOREN

- p53, p16 overexpressie
- PTEN mutaties
- proliferatiemarkers

Veelbelovend, maar nog niet gebruikt in klinische praktijk.

## 8. NABEHANDELING RADIOTHERAPIE

### 8.1. PELVISCH RADIOTHERAPIE

Dosis: 45 - 50 Gy (25 fracties van 1,8 - 2 Gy) IMRT.

Doelvolumen: proximale 1/3 van de vagina, vaginakoepel, parametria, klierstreken iliaca externa, iliaca interna, iliaca communis tot niveau L4-L5

---

## 8.2. PELVISISCHE EN PARA-AORTISCHE RADIOTHERAPIE

Dosis: pelvis 45 - 50 Gy (25 fracties van 1,8 - 2 Gy) en lumbo-aortisch 45Gy IMRT met boost van 10-16 Gy op macroscopisch achtergelaten letsels.

Doelvolumen: proximale 1/3 van de vagina, vaginakoepel, parametria, klierstreken iliaca externa, iliaca interna, iliaca communis, para-aortaal

---

## 8.3. PRIMAIRE BRACHYTHERAPIE VAGINAKOEPEL

Dosis: 4 x 7 Gy HDR brachytherapie (Ir- 192), rekening houdend met de omliggende organen op basis van CT

Doelvolumen: vaginale mucosa proximale 1/3 van de vagina

---

## 8.4. PELVISISCHE RADIOTHERAPIE EN BRACHYTHERAPIE BOOST

Dosis: pelvis 45 Gy (25 fracties van 1.8 Gy) IMRT + 2 x 7 Gy HDR brachytherapie (Ir-192) rekening houdend met de omliggende organen op basis van CT

Doelvolumen pelvis: proximale 1/3 van de vagina, vaginakoepel, parametria, klierstreken iliaca externa, iliaca interna, iliaca communis tot niveau L4-L5

Doelvolumen boost: vaginale mucosa proximale 1/3 van de vagina

## 9. NABEHANDELING CHEMOTHERAPIE

- Combinatie paclitaxel/carboplatin

## 10. OPVOLG

Klinisch onderzoek om de 3 - 4 maanden gedurende de eerste 2 jaar, verder 2 tot 1 maal per jaar.

Beeldvorming bij vermoeden recidief:

Lokaal: MR bekken

Afstand: PET-CT

## 11. AANPAK LOKALE RECIDIEVEN

### 11.1. IN NIET VROEGER BESTRAALD GEBIED

Pelviene bestraling (45 Gy/25 fracties) en brachytherapie vaginatop (2 x 7 Gy op vaginale mucosa (HDR)) of interstitieel zo volumineus recidief (evt in combinatie met heekunde).

Indien het recidief niet meer voor chirurgie of radiotherapie in aanmerking komt dient een systemisch behandeling (zie punt 12) overwogen te worden.

Bij sereuze en heldercellige tumoren kan bij intra-abdominale spreiding chemotherapie en chirurgie (intervaldebulking) overwogen worden.

### 11.2. IN VROEGER BESTRAALD GEBIED:

Pelviene exenteratie indien geen aanduiding van extrapelviene ziekte (klinisch, PET/CT grafisch). Bij inoperabiliteit moet de haalbaarheid van herbestraling bekeken worden in functie van het verlopen tijdsinterval en de overlapping van het huidige en vroegere bestralingsveld.

Systemische behandeling (zie punt 12).

## 12. GEMETASTASEERDE ZIEKTE

Geïndividualiseerde behandeling

### 12.1. ALGEMENE RICHTLIJNEN

Weinig symptomen ; Laag of intermediair gradig ; Lang (>1 jaar) tumorvrij interval:  
Hormonale therapie, bij progressie: chemotherapie

Symptomen ; Intermediair of hooggradig ; Groot volume; Kort tumorvrij interval (<1 jaar):  
Chemotherapie, symptomatische radiotherapie

---

## 12.2. RECEPTORSTATUS

### 12.2.1. Receptor positieve tumoren

Progestagenen in hoge dosis (400 - 500 mg medroxyprogesteron /dag): responskans 15-30%, gemiddelde respons duur 4 maand

Tamoxifen 20 mg/dag: responskans 10-22%

Aromatase- inhibitor (in compassionate use) na falen progestageen: responskans 10%

### 12.2.2. Receptor negatieve tumoren

Chemotherapie Adriamycine en Cisplatinum (AP-schema) 6 à 8 cycli. Herevaluatie na 3 cycli.

Carboplatinum in monotherapie kan overwogen worden bij patienten in een slechte algemene conditie.

Taxol in monotherapie heeft bij progressie of recidief na AP een respons van ongeveer 20%.

---

## 12.3. SOLITAIRE METASTASE

Overweeg heekundige resectie +/- radiotherapie (zeker bij lang tumorvrij interval).

---

## 12.4. SYMPTOMATISCHE METASTASEN

Palliatieve radiotherapie of heekunde.