



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Endometriumcarcinoom

Inhoudsopgave

Endometriumcarcinoom	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Endometriumcarcinoom	4
Endometriumcarcinoom - Algemeen	5
Endometriumcarcinoom - Epidemiologie en Etiologie	6
Endometriumcarcinoom - Screening	7
Endometriumcarcinoom - Diagnostiek	8
Endometriumcarcinoom - Anamnese	9
Endometriumcarcinoom - Lichamelijk onderzoek	10
Endometriumcarcinoom - Laboratoriumonderzoek	11
Endometriumcarcinoom - Beeldvormend onderzoek	12
Endometriumcarcinoom - Beeldvormend - Endocervicale ingroei	13
Endometriumcarcinoom - Beeldvormend - Myometrium invasie	27
Aanvullende beelddiagnostiek (PICO CT scan) bij endometriumcarcinoom	39
Endometriumcarcinoom - Diagnostische pathologie / cytologie	46
Protocollaire verslaglegging PALGA	50
Endometriumcarcinoom - Diagnostiek - Verpleegkundige en ondersteunende zorg	52
Endometriumcarcinoom - Diagnostiek - Voorlichting en communicatie	53
Endometriumcarcinoom - Diagnostiek - spreiding en concentratie, infrastructuur	55
Behandeling bij endometriumcarcinoom	56
Gebruik van het ERAS protocol bij endometriumcarcinoom	57
Primaire behandeling bij endometriumcarcinoom	61
Chirurgische behandeling FIGO II bij endometriumcarcinoom	62
Endometriumcarcinoom - Lymfadenectomie	68
Endometriumcarcinoom - Complete stadiëring of debulking	81
Adjuvante therapie bij endometriumcarcinoom	95
Adjuvante behandeling bij laag en intermediair risico endometriumcarcinoom	96
Endometriumcarcinoom - Adjuvante therapie	106

Laaggradig laag-stadium endometriumcarcinoom en wens tot behoud van fertiliteit	126
Behandeling metastasen op afstand bij endometriumcarcinoom	133
Palliatieve hormonale behandeling bij endometriumcarcinoom	134
Endometriumcarcinoom - Lokaal / locoregionaal recidief	141
Endometriumcarcinoom - Lokaal - Medisch technisch	142
Endometriumcarcinoom - Lokaal -Verpleegkundige en ondersteunende zorg	144
Endometriumcarcinoom - Lokaal -Voorlichting en communicatie	145
Endometriumcarcinoom - Lokaal - Continuïteit van zorg	146
Endometriumcarcinoom - Lokaal - Spreiding en concentratie, infrastructuur	147
Endometriumcarcinoom - Init behandeling - Verpleegkundige en ondersteunende zorg	148
Endometriumcarcinoom - Diagnostiek - Voorlichting en communicatie	149
Endometriumcarcinoom - Init behandeling - Spreiding en concentratie	151
Endometriumcarcinoom - Pathologie resectiepreparaat en verslag	164
Endometriumcarcinoom - Nacontrole en nazorg	167
Endometriumcarcinoom - Nacontrole -Follow-up controles	168
Endometriumcarcinoom - Nacontrole - Verpleegkundige en ondersteunende zorg	181
Endometriumcarcinoom - TNM-Classificatie	182

Startpagina - Endometriumcarcinoom

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijnmodules richten zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met baarmoederkanker. In de richtlijnmodules komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Waarom de bevolking niet standaard wordt gescreend op baarmoederkanker
- Welke onderzoeken patiënten moeten ondergaan bij (verdenking op) baarmoederkanker
- Behandelingen voor patiënten met baarmoederkanker in verschillende stadia van de ziekte
- De behandeling van eventuele uitzaaiingen bij baarmoederkanker
- De nacontrole en nazorg van patiënten met baarmoederkanker

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijnmodules zijn bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met baarmoederkanker.

Voor patiënten

Een ander woord voor endometriumcarcinoom is baarmoederkanker. Het is een kwaadaardige tumor aan de binnenzijde van de baarmoeder. De ziekte heeft een relatief goede overleving, omdat vaak in een vroeg stadium al bloedverlies optreedt. In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 1900 vrouwen de diagnose baarmoederkanker.

Meer informatie over baarmoederkanker is te vinden op [kanker.nl](https://www.kanker.nl):

<https://www.kanker.nl/bibliotheek/baarmoederkanker/wat-is/4931-baarmoederkanker>

Klik [hier](#) voor Thuisarts patiëntinformatie.

Bij deze richtlijn is een keuzekaart ontwikkeld. Een keuzekaart kan helpen bij het maken van keuzes over screening, diagnose en behandeling in het kader van samen beslissen. Meer informatie over bestraling via de vagina (brachytherapie) na een operatie voor baarmoederkanker kunt u vinden op de [keuzekaart Baarmoederkanker \(bestraling via de vagina na operatie\)](#).

Beslisbomen m.b.t. gynaecologische oncologie zijn deels gereed en/of in ontwikkeling zie: www.oncoguide.nl

Endometriumcarcinoom - Algemeen

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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Endometriumcarcinoom - Epidemiologie en Etiologie

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 aanverwant).

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

- langdurige of excessieve oestrogene stimulatie, welke kan leiden tot endometriumhyperplasie (zie aanverwant) 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 aanverwant)

Voor informatie over de vijfjaarsoverleving (zie aanverwant).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Endometriumcarcinoom - Screening

Noch voor de populatie als geheel noch voor vrouwen met een verhoogd risico, zoals Lynch syndroom en Tamoxifen-gebruik (zie aanverwant), 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'.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Endometriumcarcinoom - Diagnostiek

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de gewenste submodule.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Endometriumcarcinoom - Anamnese

Anamnese

- abnormaal vaginaal bloedverlies (zie aanverwant)
- 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 aanverwant).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Endometriumcarcinoom - Lichamelijk onderzoek

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat het lichamelijk onderzoek bij patiënten met verdenking op endometriumcarcinoom?

Aanbeveling

Lichamelijk onderzoek

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

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Endometriumcarcinoom - Laboratoriumonderzoek

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat het laboratorium onderzoek bij patiënten met verdenking op endometriumcarcinoom?

Aanbeveling

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)

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Endometriumcarcinoom - Beeldvormend onderzoek

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat het beeldvormend onderzoek bij patiënten met verdenking op endometriumcarcinoom?

Aanbeveling

Beeldvormend onderzoek

- transvaginale echografie (zie aanverwant)
- X-thorax
- cystoscopie/rectoscopie indien klachten en/of symptomen daartoe aanleiding geven

Naast de bovenstaande beeldvormende technieken is in de navolgende submodules toegelicht in hoeverre er plaats is voor beeldvormende technieken bij respectievelijk endocervicale ingroei, myometriuminvasie en regionale lymfkliermetastasen.

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Endometriumcarcinoom - Beeldvormend - Endocervicale ingroei

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?

Aanbeveling

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.

Overwegingen

Indien er klinische verdenking Stadium II is en bij aangetoonde uitbreiding in het stroma van de cervix van het endometriumcarcinoom is een radicale uterusextirpatie, bilaterale adnexextirpatie 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 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. 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.

Onderbouwing

Conclusies

<u>Niveau 3</u>	<p>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.</p> <p>Bijen, 2009 (B) (1)</p>
<u>Niveau 2</u>	<p>Voor het preoperatief vaststellen van endocervicale ingroei heeft van de diagnostische beeldvormende modaliteiten de MRI de eerste voorkeur.</p> <p>Savelli 2008 (B), Vasconcelos 2007 (B), Manfredi 2004(B), Seki 2000 (B) (4) (5) (6) (7)</p>

Samenvatting literatuur

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. (1) in een prospectieve studie bij 290 patiënten met endometriumcarcinoom de diagnostische accuraatheid van preoperatieve endocervicale curettage (ECC). (1) 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. (1) 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. (2) 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 (zie aanverwant bewijskracht niveau 3) de nauwkeurigheid van hysteroscopie (en gerichte biopsie) voor het diagnosticeren van endocervicale ingroei in een studie bij 240 patiënten met endometriumcarcinoom. (3) 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. (4) 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. (5) (6) 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% (zie aanverwant 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. (7)

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

Auteurs	N		FIGO# stadia	sensitiviteit	Specificiteit	nauwkeurigheid
Savelli et al., 2008 (4)	74	T1-weighted spin-echo and T2-weighted RARE and Dynamic MRI*	stages I/II	79%	87%	85%
Vasconcelos et al., 2007 (5)	101	T1-weighted and T2-weighted, dynamic MRI*	stages I/II/III/IV	61%	100%	88%
Manfredi et al., 2004 (6)	37	T1-weighted spin-echo and T2-weighted RARE and Dynamic MRI*	stages I/II/III	80%	96%	92%
Seki et al., 2000 (7)	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. (8) In deze studie (zie aanverwant 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 myometriuminvasie en cervicale ingroei. (9) 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 (zie aanverwant bewijskracht niveau 3).

Zoeken en selecteren

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]
Neoplasm Staging[mesh]
"Surgical staging" [tiab]
"Surgically staged" [tiab]
"Staged surgically" [tiab]
"Staging surgery" [tiab]

Vraag 5.

Interventie:

Neoplasm 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]

Recurrenc*[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 gegradueerd 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 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 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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - 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.
- 6 - 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.
- 7 - Seki H, Takano T, Sakai K. Value of dynamic MR imaging in assessing endometrial carcinoma involvement of the cervix. *AJF Am J Roentgenol.* 2000;175(1):171-176.
- 8 - 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.
- 9 - Tsili AC, Tsampoulas C, Dalkalitsis N, Stefanou D, Paraskevaidis E, Efremidis SC. Local staging of endometrial carcinoma: role of multidetector CT. *Eur Radiol.* 2008;18(5):1043-1048.

Endometriumcarcinoom - Beeldvormend - Myometrium invasie

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

Overwegingen

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

Onderbouwing

Conclusies

<p><u>Niveau 1</u></p>	<p>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.</p> <p>A2: Savelli et al, 2008 (1) A2: Ortashi et al, 2008 (4) A2: Vasconcelos et al, 2007 (6)</p>
------------------------	---

Samenvatting literatuur

Er is slechts één meta-analyse waarin het gebruik van de beeldvormende technieken CT, echografie en MRI voor het opsporen van myometriuminvastie 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 (zie aanverwant 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 ($p < 0.002$).

Myometriuminvastie 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. (1) De diepte van eventuele myometriuminvastie 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 myometriuminvastie. In vijf

ander recente studies werd de nauwkeurigheid van MRI voor het diagnosticeren van myometriuminvase onderzocht. (2) (3) (4) (5) (6) 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. (7) (2) (3) (4) (5) (1) (6)

Tabel 2 Uitkomstmaten sensitiviteit, specificiteit en nauwkeurigheid bij myometriuminvase

<i>Auteurs</i>	<i>N</i>		<i>FIGC# stages</i>	<i>Sensitiviteit</i>	<i>Specificiteit</i>	<i>Nauwkeurigheid</i>
Savelli et al., 2008 (1)	74	T1-weighted, T2-weighted and dynamic MRI*	stages I/II	84%	81%	82%
Ortashi et al., 2008 (4)	100	T1-weighted and T2-weighted*	stage Ia/Ib	87%	90%	88%
			stage Ic stage	56%	86%	81%
			II stage III/IV	19%	96%	84%
				100%	99%	98%
Vasconcelos et al., 2007 (6)	101	T1-weighted, T2-weighted and, dynamic MRI*	stages I/II/III/IV	89%	100%	95%
Nasi et al., 2005 (3)	55	T2-weighted MRI	stages I/II	80.6%	87.6%	78%
		Gadolinium-enhanced FMPSGR		90.6%	93.3%	95%
Manfredi et al., 2004 (2)	37	T1-weighted, T2-weighted and dynamic MRI*	stages I/II/III	87%	91%	89%
Saez et al., 2000 (5)	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

Myometriuminvase en transvaginale sonografie (TVS)

In een studie van Köse werd de waarde van TVS onderzocht voor het bepalen van myometriuminvase bij endometriumcarcinoom. TVS had een sensitiviteit van 91,6% en een specificiteit van 81,8% voor het bepalen van myometriuminvase. (8) Voor het bepalen van de diepte van myometriuminvase had TVS een sensitiviteit van 94,4% en een specificiteit van 93,3%. De methode was minder nauwkeurig in het bepalen van de myometriuminvase 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 myometriuminvasie. (9) In deze studie bleek TVS een nauwkeurigere methode voor de preoperatieve beoordeling van myometriuminvasie 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. (1)

Myometriuminvasie 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 myometriuminvasie onderzocht. (10) De diepte van myometriuminvasie 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 myometriuminvasie. Een grotere studie met meer patiënten en met meer variatie in de diepte van de invasie zou meer uitsluitsel kunnen geven over de rol van CT bij het bepalen van myometriuminvasie bij endometriumcarcinoom.

Zoeken en selecteren

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]
Serosus[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]
Neoplasm Staging[mesh]
"Surgical staging" [tiab]
"Surgically staged" [tiab]
"Staged surgically" [tiab]
"Staging surgery" [tiab]

Vraag 5.

Interventie:

Neoplasm 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]

Recurrenc*[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 gegradueerd 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 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 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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - 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 .
- 6 - 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.
- 7 - 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.
- 8 - 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.
- 9 - 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.
- 10 - Tsili AC, Tsampoulas C, Dalkalitsis N, Stefanou D, Paraskevaidis E, Efremidis SC. Local staging of endometrial carcinoma: role of multidetector CT. *Eur Radiol.* 2008;18(5):1043-1048.

Aanvullende beelddiagnostiek (PICO CT scan) bij endometriumcarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van aanvullende beelddiagnostiek in het preoperatieve traject bij een patiënt waarbij een klinisch laag stadium endometriumcarcinoom vermoed wordt?

Aanbeveling

Verricht niet standaard een CT-scan van het abdomen bij vrouwen met verdenking laag stadium laaggradig endometriumcarcinoom.

Overwegingen

Ondanks een 12,9 maal toegenomen kans op kliermetastasen bij positieve abdominale CT met iv-contrast zijn de sensitiviteit en positief voorspellende waarde respectievelijk slechts 64% en 60%. Hierdoor leidt besluitvorming rond lymfadenectomie op basis van CT-bevindingen tot sub-optimale behandeling van de klinisch laag stadium populatie bij laaggradige endometrioïde tumoren.

De hoge negatief voorspellende waarde van de abdominale CT met iv-contrast toont dat CT-beeldvorming zeer vaak leidt tot correcte identificatie van subpopulatie die bij negatieve CT niet in aanmerking hoeft te komen voor een lymfadenectomie. Echter kan de hoge negatief voorspellende waarde voor lymfkliermetastasen (96%) deels verklaard worden door de relatief lage prevalentie van kliermetastasen in deze patiëntengroep. Daarnaast geeft dit in de praktijk geen duidelijke klinische meerwaarde, aangezien het een groep betreft waarbij (ook zonder beeldvorming) een klierdissectie niet wordt aanbevolen.

Er zijn aanwijzingen in de literatuur dat abdominale CT met iv-contrast wel van toegevoegde waarde kan zijn om te komen tot goede identificatie van de groep patiënten met verhoogd risico op FIGO stadium 2 en 3, indien deze wordt gecombineerd met andere markers. Dit viel echter buiten de scope van de gestelde PICO en is daardoor niet systematisch onderzocht. De meeste onderzoeken maken geen onderscheid bij inclusie of analyse tussen de verschillende endometriumcarcinomen (hoog/laaggradig dan wel endometrioid/non-endometrioid). De expertgroep heeft echter gemeend het onderscheid wel te moeten maken, derhalve geldt de aanbeveling alleen voor klinische laaggradig laag-stadium endometriumcarcinoom en is er geen aanbeveling geformuleerd voor hooggradig endometriumcarcinoom.

Onderbouwing

Achtergrond

Lymfadenectomie is een integraal deel van de stadiëring van het endometriumcarcinoom, echter bij vermoeden laag stadium (stadium IA en IB) en/of laaggradig endometriumcarcinoom (tezamen vaak gedefinieerd als laagrisico) lijkt er geen meerwaarde voor het verrichten van een lymfadenectomie voor de patiënt, eerder zelfs een nadelig effect op de kwaliteit van leven door de complicaties horende bij lymfadenectomie.

Op het moment van diagnose bevindt het endometriumcarcinoom zich in 72% van de gevallen in stadium I, 12% in stadium II, 13% stadium III en 3% in stadium IV.

Sinds de GOG 33-trial (Creasman 1987) en meerdere studies daarna (Cragun 2005, Kitchener 2009, Zuurendonk 2006) is bekend dat tot 11% van de vrouwen met veronderstelde stadium I ziekte, toch lymfkliermetastasen blijkt te hebben tijdens de operatie (9% pelvien en 6% solitair para-aortaal). Een aantal niet-gerandomiseerde studies hebben naast correcte FIGO-stadiëring, een overlevingswinst laten zien ten gevolge van de lymfeklierdissectieprocedure, indien ook para-aortale klieren verwijderd werden (Kilgore 1995, Chan 2006) alsook wanneer grotere aantallen (>10) klieren verwijderd werden (retrospectief) (Cragun 2005). Dit werd ook bevestigd in een analyse waarin 9 studies geanalyseerd werden met in totaal 16.955 patiënten, waarin werd aangetoond dat het verwijderen van meer dan 10-11 klieren een verbetering gaf (hazard ratio 0.77 [95%BI 0.70-0.86]) in de overall survival van intermediair en hoog risico patiënten (gedefinieerd als respectievelijk stadium IB met een graad 3 tumor alsook stadium >IB en alle graderingen). Echter systematische lymfadenectomie bracht geen overlevingswinst in geval van laag risico endometriumcarcinoom (hazard ratio 1.14 [95% BI 0.87-1.49], Kim 2012), gedefinieerd als stadium IA–IB met endometrioid adenocarcinoom graad 1 en 2.

Drie gerandomiseerde trials (Fayallah, ASTEC 2008 en Panici 2009) hebben daarbovenop geen overlevingsvoordeel gerapporteerd door het verrichten van klierdissectie bij klinisch laag stadium endometriumcarcinoom. De laatste twee studies, met vooral laagrisicopatiënten, zijn meegenomen in een meta-analyse (Frost 2017). De meta-analyse (n=1945 patiënten) toonde wederom geen verschil in overleving voor vrouwen die wel of niet lymfklierdissectie ondergaan hadden, maar wel een verhoogd risico op zowel chirurgie als ook lymfevocht gerelateerde complicaties. De geïncludeerde studies bestudeerden het effect van pelviene klierdissectie. Ten aanzien van para-aortale klierdissecties zijn geen RCT's bekend.

Mede hierdoor is er geen duidelijkheid wat de rol zou moeten zijn van lymfklierdissectie in het klinisch laag stadium, laaggradig endometriumcarcinoom en waar de balans moet liggen tussen mogelijk positief effect van de procedure en risico's op complicaties.

Een recente review met meta-analyse bevestigde daarnaast dat pre- en postoperatieve FIGO gradering verschilt tot 33%, waarbij er postoperatief vaker upgrading dan downgrading plaatsvindt. Overeenstemming in subtype varieerde tussen 81% bij niet-endometrioïde tumoren tot 95% bij endometrioïde tumoren (Visser 2017). Aangezien de preoperatieve PA-uitslag (gradering en type) direct van invloed is op de aanbeveling tot wel of geen klierdissectie (naast uterus- en bilaterale adnexextirpatie), ontstaat er daarmee risico op onder- of overbehandeling.

Pre-operatieve diagnostiek met beter onderscheidend vermogen om patiënten met respectievelijk hoog danwel laag risico op lymfkliermetastasen te identificeren zal daarom bij kunnen dragen aan het verdere terugdringen van onterechte onder- danwel overbehandeling door in de hoog risico groep een lymfklierdissectie te verrichten en in de laag risico groep juist niet te verrichten.

Algemeen bekend en bewezen veronderstelde risicofactoren op hoger stadium endometriumcarcinoom zijn gevorderde myometriuminvasie, cervix-invasie, danwel direct aantoonbare lymfkliermetastasen. In de gezamenlijke Europese richtlijn van de European Society of Medical Oncology (ESMO) – European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) en European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) wordt geadviseerd (level 4 evidence) om pre-operatief MRI of eventueel gespecialiseerde ultrasonografie dan wel intra operatieve beoordeling van de myometriuminvasie (MI) te verrichten indien de aanbeveling tot het verrichten van klierdissectie wordt gestratificeerd in laag, intermediair en hoog risico groepen. Hier wordt klierdissectie aangeraden in hoog risico (graad 3 met diepe MI) en sampling ter overweging gegeven bij

intermediair risico tumoren (graad 1-2; >50% MI en graad 3 endometrioid endometriumcarcinoom : <50% MI)
Hierbij is een accurate pre (of per)-operatieve beoordeling van de myometriuminvasiediepte naast de preoperatieve PA dus essentieel.

Met deze achtergrond is gekeken naar de waarde van aanvullende beelddiagnostiek in het preoperatieve traject bij een patiënt waarbij klinisch een laag stadium endometriumcarcinoom vermoed wordt. Hierin proberen we hoog en laag risico endometriumcarcinoom te scheiden, aangezien verdenking op een laag stadium niet-endometrioid tumor (zoals sereus of clear cell) endometriumcarcinoom een heel ander risicoprofiel kent (alsook behandeling) dan een laag stadium endometrioid adenocarcinoom. De beelddiagnostiek focust hierbij op myometrium invasiediepte, cervix stroma betrokkenheid en directe aanwijzingen voor kliermetastase.

Conclusies

Hoog GRADE	De sensitiviteit van CT-abdomen met iv-contrast voor het pre-operatief aantonen van lymfkliermetastasen bij patiënten met klinische verdenking stadium I ziekte en laaggradige tumor is laag maar heeft een hoge specificiteit. Door de lage prevalentie kent de test echter een lage positief voorspellende waarde. <i>Bronnen: Reijnen,2019; Pelikan,2013; Selman,2008</i>
Matig GRADE	CT-beeldvorming kent een lage sensitiviteit voor het aantonen van myometriuminvasie met een sterk wisselende specificiteit. De waarde is daarmee beperkt. <i>Bronnen: Zerbe,2000; Hardesty,2001; Tsili,2008; Lu,2015; Rizzo,2018</i>
Matig GRADE	CT-beeldvorming kent een lage sensitiviteit voor het aantonen van cervixbetrokkenheid met een sterk wisselende specificiteit. De waarde is daarmee beperkt. <i>Bronnen: Zerbe,2000; Hardesty,2001; Tsili,2008</i>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies en resultaten

Voorspelling lymfkliermetastasen

In de systematische review van Selman et al. uit 2008 werden vijf originele studies geïnccludeerd waarbij de diagnostische performance van CT voor identificatie van lymfkliermetastasen werd beoordeeld. Beperkende factor voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag is dat alle stadia zijn geïnccludeerd, alsook alle subtypen endometriumcarcinoom. Er werd een sensitiviteit van 45%, specificiteit van 88%, positieve en negatieve likelihood ratio van resp. 3.81 (2.00-7.28) en 0.62 (0.45-0.86) gevonden. Er vond geen subgroepanalyse plaats voor stadium 1 en laaggradige tumoren.

In de systematische review van Pelikan et al. uit 2013 werd slechts één studie geïnccludeerd, namelijk de studie van Ryo et al. 2011, waarin een sensitiviteit van 38.9% en een specificiteit van 100% werd beschreven voor CT

bij voorspelling van kliermetastasen. Echter in deze studie gold stadium I endometriumcarcinoom juist als exclusie criterium, waardoor de studie voor deze PICO in feite niet bijdragend is.

De systematische review van Reijnen et al. uit 2019 includeerde in totaal zeven studies met 620 patiënten en definieerde een high-risk (graad 3 endometrioïd adenocarcinomen of niet-endometrioïde carcinomen) en een low-risk-groep (graad 1 en 2 endometrioïd adenocarcinomen van het endometrium). De mediane prevalentie van lymfkliermetastasen van alle geïnccludeerde studies was 13,4% en aparte analyses werden verricht bij laag en hoog risico populaties, gedefinieerd op basis van lagere, danwel hogere prevalentie t.o.v. de mediaan van lymfkliermetastasen in de studiepopulaties (13,4%). Deze laatste laag risico groep (n=149) vormt bij benadering de populatie geformuleerd in de eerder benoemde PICO. Een negatief testresultaat werd gedefinieerd als lymfklieren ≤ 1 cm en een positief testresultaat als lymfklieren >1 cm).

In deze studie wordt een pooled positieve LR van 12.9 (3.27-51.20), pooled negatieve LR 0.38 (0.17-0.68), pooled sensitiviteit 0.64 (0.38-0.84), pooled specificiteit 0.95 (0.85-0.99) voor CT t.a.v. de detectie van kliermetastasen. Ondanks een 12.9 maal toegenomen kans op kliermetastasen bij positieve CT zijn de sensitiviteit en positief voorspellende waarde respectievelijk slechts 64% en 60%. De negatief voorspellende waarde bedraagt 96% bij een specificiteit van 95% (95% BI: 0.85-0.99).

Buiten de studies geïnccludeerd in de systematische reviews valt de retrospectieve studie van Kitajima et al. op, waarin een sensitiviteit van CT-abdomen (full dose met IV-contrast) voor detectie lymfkliermetastasen varieerde tussen 28,6%-100% met accuratesse van 79% in een groep van 75 patiënten. Dit gold echter voor alle patiënten, waarbij slechts 13 patiënten een bewezen stadium I ziekte hadden (tegenover viermaal stadium II, zevenmaal stadium III en 22 maal endometrioïd adenocarcinoom van het endometrium, maar ook eenmaal clearcell carcinoom en eenmaal sereus adenocarcinoom).

De originele studie van Kitajima et al. is als enige studie niet meegenomen in de systematische reviews die naderhand zijn verschenen. De impact van de resultaten van CT-bevindingen bij de 13 patiënten die in deze studie zijn beschreven met klinisch laag stadium zijn echter dermate beperkt dat het geen nieuwe meta-analyse van alle data rechtvaardigde.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat diagnostische accuratesse voor het pre-operatief aantonen van lymfkliermetastasen bij patiënten met klinische verdenking stadium I ziekte en laaggradige tumor is hoog, omdat patiënten in de studies zowel de index- als de referentietest ondergingen. Er waren geen aanleidingen om te downgraden.

Voorspelling cervix stroma-betrokkenheid en myometriuminvasie

Voor myometriuminvasie en cervixinvasie zijn geen systematische reviews voorhanden.

Er is één prospectieve studie van Tsili et al., waarbij 21 patiënten zijn geïnccludeerd, en vier retrospectieve studies. Rizzo et al. toonde bij 39 patiënten aan dat myometriuminvasie middels CT [50keV] bij 38 van de 39 patiënten correct kon worden vastgesteld met een sensitiviteit van 91% (0.71-0.99). Bij oudere studies werden

veelal lagere sensitiviteitspercentages gevonden; Zerbe et al. 2000 met sensitiviteit 10% bij 54 patiënten, Lu et al. 2015 met een sensitiviteit 70% bij 109 patiënten, Hardesty et al. 2001 met een sensitiviteit 83% bij 25 patiënten en Tsili et al. 2008 met een sensitiviteit 100% bij 21 patiënten.

Voor beoordeling cervix-invasie worden lage sensitiviteitscijfers beschreven, namelijk Zerbe,2000 (sensitiviteit 17%), Hardesty,2001 (sensitiviteit 25%) en Tsili,2008 (sensitiviteit 78%).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat diagnostische accuratesse voor cervix stroma-betrokkenheid en myometriuminvase bij patiënten met klinische verdenking stadium I ziekte en laaggradige tumor is met 1 niveau verlaagd omdat de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval tot een andere conclusie leidt dan de bovengrens.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende uitgangsvraag:

Wat is de waarde van aanvullende beelddiagnostiek in het preoperatieve traject bij een patiënt waarbij een klinisch laag stadium endometriumcarcinoom vermoed wordt?

P Klinisch vermoeden laag stadium endometriumcarcinoom

I Routine abdominale CT met iv contrast ter beoordeling cervixinvasie, diepe myometriuminvase en detectie pelviene/para-aortale kliermetastasen

C geen routinematig abdominale CT met iv contrast

O consequenties voor behandelplan

Relevante uitkomstmaten

Routine CT beeldvorming van het abdomen met iv contrast ter beoordeling wel of geen aanwezigheid van cervixinvasie, diepe myometriuminvase en detectie pelviene/para-aortale kliermetastasen leidt tot betere pre-operatieve identificatie van patiënten met een hoger stadium endometriumcarcinoom in een populatie met klinisch vermoeden laag stadium endometriumcarcinoom (*stadium IA en IB*).

Hierbij dient zo mogelijk onderscheid te worden gemaakt tussen laag risico tumoren (graad 1 en 2 endometrioïde adenocarcinomen) en hoog risico tumoren (graad 3 endometrioïd adenocarcinomen, alsook de niet-endometrioïde tumoren (o.a. sereuze en clear-cell tumoren).

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

Diagnostische Accuratesse

De werkgroep is van mening dat er nog geen medische afkapwaarden bestaan ten aanzien van klinisch toepasbaarheid van CT beeldvorming in de populatie op basis van positief danwel negatief voorspellende waarden. Noch bestaat er maatschappelijke consensus over welke accuratesse acceptabel is, afgeleid hiervan hoeveel over- danwel onderhandeling maatschappelijk te accepteren is. Of hierover verschil bestaat in perceptie tussen hulpverleners en patiënten is eveneens niet geëxploreerd.

Likely hood ratio's (LR's)

De werkgroep volgt de algemeen aanvaarde beoordeling van de waarde van Likelihood Ratio's (LR's) en die werden dus als volgt gedefinieerd: de test heeft een kleine, matige of grote impact op posttest waarschijnlijkheid met positieve LR's tussen respectievelijk 1.0-2.0; 2.0-5.0; 5.0-10.0. Omgekeerd kleine, matige of grote impact van de test op posttest waarschijnlijkheid bij negatieve LR's tussen respectievelijk 0.5-1.0; 0.2-0.5; 0.1-0.2

Zoeken en selecteren (Methode)

Er is gezocht in de databases Cochrane Library, Pubmed, EMBASE en Web of Science. De zoekstrategie werd aangepast aan de betreffende database. In onderstaande verantwoording staat de zoekstrategie zoals die is gebruikt voor Pubmed. De search werd verricht op 17-6-2019. Zie voor de zoekstrategie (in Pubmed) de zoekverantwoording.

De titels en abstracts zijn door twee personen onafhankelijk van elkaar beoordeeld [geblindeerd via Rayyan]. Er bleek 98% overeenstemming. Bij analyse van de 2% discrepantie bleken de betreffende artikelen uiteindelijk niet de PICO te beantwoorden en derhalve werden deze artikelen niet verder meegenomen. Daarnaast werd nog aan de hand van de geselecteerde artikelen en de bijbehorende referentielijsten beoordeeld of er manuscripten waren gemist door het elektronisch zoeken. Dit was niet het geval.

Selectie

Volgens protocol is er eerst naar systematische reviews gezocht en is de search vrij breed gehouden (o.a. nog niet het concept laag stadium meegenomen).

63 artikelen werden op basis van abstracts gescreend door twee onafhankelijke reviewers, waarna vier artikelen full-text werden onderzocht. Dit betrof driemaal een systematische review uit respectievelijk 2008, 2013 (systematische review zonder meta-analyse) en uit 2019 (de laatste met meta-analyse). Daarnaast één primaire studie welke niet was geselecteerd in de systematische reviews. Deze laatste werd geëxcludeerd en niet meegenomen in de formulering van de conclusie / aanbeveling.

Aangezien de meta-analyses voornamelijk de diagnostische accuratesse van CT-diagnostiek voor detectie lymfkliermetastasen hebben onderzocht werd aanvullend nogmaals uitvoeriger gezocht, waarin ook lager level evidence (van breed naar meer specifiek) voor artikelen over CT-detectie van myometriuminvase en cervixinvase werden geïnccludeerd.

370 artikelen werden op basis van abstracts gescreend door twee onafhankelijke reviewers, waarna vijf artikelen fulltext werden onderzocht.

Resultaten

Totaal werden negen artikelen geselecteerd; drie systematische reviews (predictie lymfkliermetastasen) en zes primaire studies, waarbij twee studies hebben gekeken naar predictie lymfkliermetastasen en niet waren opgenomen in de systematische reviews. Vijf studies beoordeelden de accuratesse van CT met iv contrast op myometriuminvase en drie studies beoordeelden betrokkenheid cervicaal stroma. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de evidence tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-11-2021

Laatst geautoriseerd : 12-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - ASTEC study group, 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;373:125-36
- 2 - Chan J, Cheung M, Huh W, Osann K, Husain A, Teng N et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer*. 2006 Oct 15;107(8):1823-30.
- 3 - Cragun J, Havrilesky L, Calingaert B, Synan I, Secord A, Soper J et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:3668-75.
- 4 - Creasman W, Morrow P, Bundy B, Homesley H, Graham J, Heller Surgical Pathologic Spread Patterns of Endometrial Cancer, *Cancer*. 1987;60:2035-2041
- 5 - Frost J, Webster K, Bryant a, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD007585
- 6 - Hardesty LA1, Sumkin JH, Hakim C, Johns C, Nath M. The ability of helical CT to preoperatively stage endometrial carcinoma. *Am J Roentgenol* 2001;176:603-6
- 7 - Kilgore L, Partridge E, Alvarez R, Austin J, Shingleton H, Noojin F et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol*. 1995;56:29-33
- 8 - Kitajima K, Suzuki K, Senda M, Kita M, Nakamoto Y, Sakamoto S et al. Preoperative nodal staging of uterine cancer: is contrast-enhanced PET/CT more accurate than non-enhanced PET/CT or enhanced CT alone? *Ann Nucl Med* (2011) 25:511–519
- 9 - Lu R, Guixia S. Research into the Value of B-Mode Ultrasound, CT and MRI Examinations in the Diagnosis of Preoperative Myometrial Infiltration of endometrial cancer and lymph node metastasis. *Open Med* 2015;10:388-393
- 10 - Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1707-16.
- 11 - Pelikan H, Trum J, Bakers F, Beets-Tan R, Smits L, Kruitwagen R. *Cancer Imaging* 2013;13:314-322 Reijnen C, Int'Hout J, Massuger L, Strobbe F, Küsters-VandeVelde H, Haldorsen I. *The Oncologist* 2019;24:880-890
- 12 - Rizzo S, Femia M, Radice D, Del Grande M, Franchi D, Origgi D et al. Evaluation of deep myometrial invasion in endometrial cancer patients: is dual-energy CT an option? *Radiol Med* 2018;123:13-19
- 13 - Selman T, Mann C, Zamora J, Khan K. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Women's Health* 2008;8: 1472-687
- 14 - Tsili A, Tsampoulas C, Dalkalitsis N, Stefanou D, Paraskevaidis E, Efremidis S. Local Staging of endometrial carcinoma: role of multidetector CT. *Eur radiol* 2008;18:1043-8
- 15 - Visser NCM1, Reijnen C, Massuger LFAG, Nagtegaal ID, Bulten J, Pijnenborg JMA. Accuracy of endometrial sampling in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2017;30:803-813
- 16 - Zerbe M, Bristow R, Grumbine F, Montz F. Inability of Preoperative Computed Tomography Scans to Accurately Predict the Extent of Myometrial Invasion and Extracorporeal Spread in endometrial Cancer. *Gynecol Oncology* 2000;78:67-70
- 17 - Zuurendonk L, Smit R, Mol B, Feijen H, de Graaff J, Sykora D et al. Routine pelvic lymphadenectomy in apparently early stage endometrial cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:450-4.

Endometriumcarcinoom - Diagnostische pathologie / cytologie

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat diagnostische pathologie/cytologie bij patiënten met verdenking op endometriumcarcinoom?

Aanbeveling

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 (Probette, Pipelle, Vabra, Milex, zie aanverwant). 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 module Endocervicale ingroei). Het pathologieverslag (zie module 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 biopten 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. (1) (2) Het onderscheid tussen de drie hoog-risico tumorcategorieën afzonderlijk (sereus type, clearcell type, slecht gedifferentieerd endometrioid type) is beduidend minder accuraat. (1) 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-grad 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. (3)

Voor de conclusies, aanbevelingen en overwegingen m.b.t. complete stadiëring en/of debulking bij ongunstige histologische types, zie module Initiële behandeling.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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 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 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.

Protocollaire verslaglegging PALGA

PALGA werkt continue aan het optimaliseren van de pathologie diagnostiek en verslaglegging. De invoer van de standaardverslaglegging (Synoptic Reporting) in de pathologie door middel van landelijke protocollen is daarbij essentieel: voor iedere patiënt, in elk ziekenhuis in Nederland wordt dezelfde informatie verzameld en op een duidelijke en overzichtelijke manier gepresenteerd. De bespreking van iedere patiënt in het multidisciplinaire overleg kan zo optimaal verlopen.

Landelijke protocollen worden regelmatig geactualiseerd, centraal gedistribueerd en automatisch geïmporteerd in de protocolomgeving van het laboratorium.

Landelijke protocollen histologie:

<u>Adnexen</u> (voorheen Ovariumcarcinoom)
<u>Blaas-Urethercarcinoom</u>
<u>Cervixcarcinoom</u>
<u>Colonbiops-TEM(1)</u>
<u>ColonRectumcarcinoom</u>
<u>Endometriumcarcinoom</u>
<u>Longcarcinoom</u>
<u>Long- & Pleurabiops</u>
<u>Long - Moleculaire Bepalingen</u>
<u>Maag-Oesofaguscarcinoom</u>
<u>MammacarcinoomTotaal</u> & <u>Mammabiopsie</u>
<u>Melanoom</u>
<u>Nier-Pyelum-Uretercarcinoom</u>
<u>Oogmelanoom</u>
<u>Pancreascarcinoom</u>
<u>Plaveiselcelcarcinoom van de Huid</u>
<u>Prostaatacarcinoom</u>
<u>Prostaat - Prostaatbiopsie</u>
<u>Schildkliercarcinoom</u>
<u>Schildklierpunctie</u>
<u>Testiscarcinoom</u>

Voor informatie omtrent dit protocol kunt u wenden tot : Paul Seegers, Stichting PALGA (tel. 088 - 04 02 700).
Of stuur een bericht naar paul.seegers@palga.nl of stichting@palga.nl

Werkgroep Protocollen

Om de protocolgebruikers een platform te bieden voor overleg is de werkgroep protocollen opgericht. Dit initiatief wordt gesteund door het Bestuur van de Stichting PALGA en door de NVVP/CKBU.

Alle landelijke PALGA protocollen zijn goedgekeurd door de commissie beroepsuitoefening (CBU) van de NVVP.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 21-09-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Endometriumcarcinoom - Diagnostiek - Verpleegkundige en ondersteunende zorg

Uitgangsvraag

Wat zijn de mogelijkheden ten aanzien van verpleegkundige- en ondersteunende zorg bij patiënten met (verdenking mop) endometriumcarcinoom?

Aanbeveling

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 aanverwant).

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

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Endometriumcarcinoom - Diagnostiek - Voorlichting en communicatie

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat de voorlichting en communicatie voor patiënten met (verdenking op) endometriumcarcinoom?

Aanbeveling

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 aanverwant Stichting Olijf)

- 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 aanverwant Lynch)

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

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Endometriumcarcinoom - Diagnostiek - spreiding en concentratie, infrastructuur

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 behandelsituatie 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 de module behandeling.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Behandeling bij endometriumcarcinoom

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de gewenste submodule.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Gebruik van het ERAS protocol bij endometriumcarcinoom

Uitgangsvraag

Verbetert de toepassing van een protocol voor 'Enhanced recovery after surgery' de uitkomst van de chirurgische behandeling voor endometriumcarcinoom?

Aanbeveling

Het gebruik van het protocol 'enhanced recovery after surgery' (ERAS) wordt ook aanbevolen voor de perioperatieve zorg voor vrouwen die een laparotomie ondergaan vanwege endometriumcarcinoom.

Overwegingen

Er is voor vrouwen met endometriumcarcinoom alleen bewijs van zeer lage GRADE dat het gebruik van een protocol voor ERAS leidt tot sneller post-operatief herstel na een laparotomie. Voor andere aandoeningen / behandelingen is er meer bewijs één ook bewijs uit RCT's dat het gebruik van enig protocol voor ERAS van voordeel is: bij cardiale chirurgie leidt het tot kortere opname op de IC en snellere detubatie (Wong 2016), bij colorectale chirurgie leidt het tot minder complicaties (Spanjersberg 2011) en bij lever- en pancreas chirurgie leidt het tot kortere opnameduur (Bond-Smith 2016). Van verschillende onderdelen uit betreffende ERAS programma's is ook evidence beschikbaar dat ze effectief zijn: snelle hervatting enterale voeding (Herbert 2019) en pre-operatief drinken van een glucosedrank (Smith 2014) leiden tot kortere opnameduur (Bond-Smith 2016). Van verschillende onderdelen uit betreffende ERAS programma's is ook evidence beschikbaar dat ze effectief zijn: snelle hervatting enterale voeding (Herbert 2019) en pre-operatief drinken van een glucosedrank (Smith 2014) leiden tot onder andere kortere opnameduur. Hoewel deze conclusies gebaseerd zijn op systematische reviews van RCT's is de grade van deze conclusies ook laag vanwege de matig tot slechte kwaliteit van de geïnccludeerde RCT's.

Ondanks het gebrek aan stevig bewijs is in de afgelopen jaren het gebruik van enig protocol voor ERAS standaard geworden in veel ziekenhuizen en wordt het gebruik van ERAS aanbevolen in de richtlijn voor de behandeling van coloncarcinoom, module Peri-operatieve zorg.

Er zijn geen aanwijzingen dat het gebruik van ERAS nadelen heeft voor de patiënt. Alles overwegende is de werkgroep van mening dat het voor de hand ligt, als ERAS wordt toegepast in het ziekenhuis, ERAS conform de aanbevelingen voor coloncarcinoom, ook toe te passen voor vrouwen die een laparotomie ondergaan voor endometriumcarcinoom. Op die manier wordt standaardisatie in de peri-operatieve zorg gestimuleerd wat leidt tot minder fouten en daarmee tot verbetering van de kwaliteit van zorg in het algemeen en dus ook voor vrouwen met endometriumcarcinoom.

Onderbouwing

Achtergrond

Chirurgie is een belangrijk onderdeel van de behandeling van endometriumcarcinoom. Vaak volstaat een operatie, soms is aanvullende bestraling nodig en voor een minderheid van de vrouwen is een combinatie van bestraling met chemotherapie het advies nadat een operatie is uitgevoerd. Voor de precieze

behandeladviezen wordt verwezen naar de respectievelijke modules van de richtlijn.

Voor de chirurgische behandeling van coloncarcinoom is bekend dat het toepassen van 'enhanced recovery pathways' (waarin de peri-operatieve zorg wordt gestandaardiseerd en geoptimaliseerd met evidence based aanpassingen met het doel het herstel na de ingreep te versnellen) een gunstig effect heeft op het herstel. Onderdelen van zo'n enhanced recovery program zijn onder andere: pre- operatieve drank met glucose ter preventie van katabole status, gebruik van epidurale analgesie voor de pijn post-operatief en verminderen gebruik van narcosemiddelen, mobilisatie post-operatief, vroegtijdig starten met orale intake, gebruik maaghevel, catheter beleid en gebruik van medicatie ter preventie van post-operatieve ileus / obstipatie.

Hoewel de chirurgische behandeling van het endometriumcarcinoom meestal plaatsvindt middels minimaal invasieve chirurgie, zal een deel van de patienten een laparotomie ondergaan. Het doel van deze module is om te komen tot een aanbeveling met betrekking het toepassen van een programma voor 'enhanced recovery' en of het toepassen ervan leidt tot betere uitkomsten na laparotomie vanwege endometriumcarcinoom.

Conclusies

Zeer laag GRADE	<p>Bij vrouwen die een laparotomie ondergaan vanwege endometriumcarcinoom leidt het gebruik van een protocol voor 'enhanced recovery after surgery' (ERAS) tot een kortere post-operatieve opnameduur (mean difference in opnameduur – 3,05 dagen, 95% BI: -4,8 - -1,23).</p> <p><i>Bron: de Groot, 2015</i></p>
------------------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er werd 1 systematische review van observationele studies gevonden die voldeed aan de PICO (de Groot 2015). In deze review werden studies geïnccludeerd met vrouwen die vanwege een gynaecologische aandoening een laparotomie ondergingen. In totaal werden 2272 record geïdentificeerd en 71 papers geselecteerd voor full tekst lezen. 31 papers over 16 studies werden geïnccludeerd in de naratieve review en 7 papers over 5 studies werden geïnccludeerd in de meta- analyse. Slechts 4 van de geïnccludeerde studies betrof een studie naar de operatieve behandeling van een gynaecologische maligniteit: 3 studies includeerden alleen vrouwen die behandeld werden voor eierstokkanker, 1 studie includeerde vrouwen die werden geopereerd aan verschillende gynaecologische maligniteiten (Kalogera 2013). Alle in de review van de Groot geïnccludeerde studies hadden gemiddeld en hoog risico op bias (Downs and Black risk of bias assessment). De studies gebruikten verschillende protocollen voor 'enhanced recovery' en verschillende uitkomstmaten om het effect van het protocol te meten. De meta-analyse die is verricht voor 'lenght of hospital stay' met studies die patiënten includeerden met een gynaecologische maligniteit is de enige voor deze module relevantie analyse. Voor deze analyse werden 2 geïnccludeerd met in totaal 464 patienten (Kalogera 2013, Marx 2006).

In de studie van Marx (combinatie van prospectieve en retrospectieve case serie) werden alleen vrouwen geïnccludeerd die werden geopereerd vanwege ovariumcarcinoom (Marx 2006). In de studie van Kalogera (combinatie van prospectieve en retrospectieve case serie) werden vrouwen geïnccludeerd die een ingreep

ondergingen vanwege een gynaecologische maligniteit. De studie van Kalogera was ook geïdentificeerd in de search voor deze module. Het artikel werd geïnccludeerd voor full tekst lezen. Het bleek niet mogelijk de vrouwen die een ingreep ondergingen vanwege endometriumcarcinoom separaat te analyseren (Kalogera 2013).

Resultaten

De duur van de ziekenhuisopname bleek significant korter in de groep vrouwen met een protocol voor 'enhanced recovery': mean difference – 3,05 dagen (95% BI -4,8 - -1.23) (de Groot 2015).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de duur van de opname werd gedefinieerd als zeer laag omdat er alleen observationele studies geïnccludeerd zijn en er geen reden was de bewijskracht te verhogen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Verbeterd de toepassing van een protocol voor 'Enhanced recovery after surgery' de uitkomst van de chirurgische behandeling voor endometriumcarcinoom?

P Vrouwen die een laparotomie ondergaan als onderdeel van de behandeling voor endometriumcarcinoom

I Toepassing van enig programma voor enhanced recovery

C Geen toepassing van enig programma voor enhanced recovery

O Postoperatief herstel

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep benoemde post-operatief herstel als relevante uitkomstmaat.

Indien van toepassing:

De werkgroep definieerde geen uitkomstmaten maar besloot de definities uit de geïnccludeerde studies te gebruiken.

Zoeken en selecteren (Methode)

Er is breed gezocht in de bekende databases (Cochrane Library, Pubmed, EMBASE en Web of Science). De zoekstrategie werd aangepast aan de betreffende database. In onderstaande verantwoording staat de zoekstrategie zoals die is gebruikt voor Pubmed. De initiële search werd verricht op 1 oktober 2019. De titels en abstracts zijn door 2 personen onafhankelijk van elkaar beoordeeld.

Resultaten

Er werden 128 studies gevonden. Na screening van titel en abstract werden 2 artikelen geselecteerd om fulltekst te lezen: 2 systematische reviews.

Er werd 1 Cochrane review gevonden die echter geen relevante RCT had geïdentificeerd (Lu 2016). De zoekstrategie zoals gebruikt in deze review is herhaald op 1 november 2019: er werden geen RCT's geïdentificeerd. Deze review werd geëxcludeerd (zie exclusietabel).

Er werd 1 systematische review van observationeel onderzoek gevonden die voldeed aan de PICO (de Groot 2015). De search zoals gebruikt in deze review leverde geen aanvullende studies op. Deze review werd als enige studie opgenomen in de literatuur analyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabel die is overgenomen uit de publicatie. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of- biastabel die eveneens is overgenomen uit de publicatie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-11-2021

Laatst geautoriseerd : 12-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Bond-Smith G, Belgaumkar AP, Davidson BR, Gurusamy KS. Enhanced recovery protocols for major upper gastrointestinal, liver and pancreatic surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 2. Art. No.: CD011382. DOI: 10.1002/14651858.CD011382.pub2.
- 2 - de Groot JJ, Ament SM, Maessen JM, Dejong CH, Kleijnen JM, Slangen B: Enhanced recovery pathways in abdominal gynecologic surgery: a systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2016 Apr;95(4):382-95. doi: 10.1111/aogs.12831. Epub 2015 Dec 21.
- 3 - Herbert G, Perry R, Andersen HK, Atkinson C, Penfold C, Lewis SJ, Ness AR, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 hours of lower gastrointestinal surgery versus later commencement for length of hospital stay and postoperative complications. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 7. Art. No.: CD004080. DOI: 10.1002/14651858.CD004080.pub4.
- 4 - Lu D, Wang X, Shi G. Perioperative enhanced recovery programmes for gynaecological cancer patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No.: CD008239. DOI: 10.1002/14651858.CD008239.pub4.
- 5 - Smith MD, McCall J, Plank L, Herbison GP, Soop M, Nygren J. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD009161. DOI: 10.1002/14651858.CD009161.pub2.
- 6 - Spanjersberg WR, Reurings J, Keus F, van Laarhoven CJHM. Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No.: CD007635. DOI: 10.1002/14651858.CD007635.pub2.
- 7 - Wong WT, Lai VKW, Chee YE, Lee A. Fast-track cardiac care for adult cardiac surgical patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. Art. No.: CD003587. DOI: 10.1002/14651858.CD003587.pub3.

Primaire behandeling bij endometriumcarcinoom

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de gewenste submodule.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-11-2021

Laatst geautoriseerd : 12-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Chirurgische behandeling FIGO II bij endometriumcarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de optimale chirurgische behandeling van FIGO stadium II endometriumcarcinoom?

Deze PICO beantwoordt de volgende deelvraag:

- Wat is de toegevoegde waarde van een radicale hysterectomie bij FIGO stadium II endometriumcarcinoom?

Aanbeveling

Verricht niet standaard een radicale hysterectomie in geval van FIGO II endometriumcarcinoom.

Verricht in geval van FIGO II endometriumcarcinoom in elk geval een R0 resectie, daarom kan het noodzakelijk zijn een (gemodificeerde) radicale hysterectomie te verrichten.

Overwegingen

Op basis van de beperkte literatuur die bovendien van zeer lage bewijskracht is, is geen zinvolle aanbeveling te doen met betrekking tot de beste behandeling als voorafgaand aan de operatie al bekend is dat er sprake is van FIGO II endometriumcarcinoom. Er zijn geen aanwijzingen dat een RH voor wat betreft de overleving beter zou dan een SH. Het ligt voor de hand, hoewel geen van de geïnccludeerde studies daar uitspraken over doet, dat er bij een SH in elk geval een R0 resectie werd nagestreefd.

Het is goed te bedenken dat een RH wel meer korte en lange termijn bijwerkingen geeft ondanks dat er uitgebreidere / meer radiotherapie wordt toegepast na een SH. Of dit effect heeft op de kwaliteit van leven is niet onderzocht.

In alle studies is de chirurgie van de uterus, hetzij RH danwel SH, gecombineerd met tenminste een pelviene lymfadenectomie. Hoewel de PICO en de zoekstrategie daar niet voor waren ontworpen en de literatuur dus niet systematisch is beoordeeld, kent de expertgroep geen studies waarin de waarde van de pelviene lymfadenectomie bij FIGO II endometriumcarcinoom systematisch is onderzocht.

Desondanks is de expertgroep van mening dat er in geval van FIGO II endometriumcarcinoom sterk moet worden overwogen in elk geval een pelviene lymfadenectomie te verrichten.

De ESMO-ESGO-ESTRO consensus meeting over endometriumcarcinoom adviseert, op basis van 1 van de in de geïnccludeerde studies, niet standaard een RH te verrichten maar een gemodificeerde RH te verrichten om tumor vrije marges te bewerkstellingen en wel een lymfadenectomie te verrichten. Alle aanbevelingen zijn verricht op basis van retrospectief onderzoek (level of evidence IV), de kracht van de aanbeveling werd benoemd als 'B': 'sterk of gemiddeld bewijs voor effectiviteit met beperkt klinisch voordeel, over het algemeen aanbevolen'. Er stemden respectievelijk 91,9%, 100% en 97.3% van de 37 stemgerechtigden voor de betreffende aanbeveling (Colombo 2016).

Vanwege de eerder genoemde heterogeniteit is er geen onderscheid te maken naar histologisch subtype en/of gradering. De (ziekte vrije) overleving wordt ook beïnvloed door de adjuvante behandeling na de chirurgische behandeling. Hoewel de adjuvante behandeling in de geïnccludeerdestudies zeer heterogeen is, lijkt het alsof er in de geïnccludeerde studies relatief uitgebreidere adjuvante behandeling is gegeven na een SH. Dit gegeven zou meegenomen kunnen worden in het proces van gedeelde besluitvorming met de patiënt.

Onderbouwing

Achtergrond

Chirurgie (het verwijderen van uterus en adnex) is de hoeksteen van de behandeling van laag stadium (FIGO I-II) endometriumcarcinoom. Voor een deel van de patiënten is na de chirurgische behandeling nog adjuvante behandeling aangewezen (voor de aanbevelingen daarover wordt verwezen naar de module 'Aanvullende behandeling bij endometriumcarcinoom'). Bij veel patiënten is de chirurgische behandeling echter afdoende en is er een uitstekende oncologische prognose. Desondanks worden er steeds vaker uitgebreidere ingrepen verricht dan alleen een hysterectomie met adnexextirpatie: met name een pelviene en/of para-aortale lymfadenectomie, een sentinel node procedure en soms een radicale hysterectomie (dat is verwijderen van de uterus met de parametria). De aanvullende chirurgische behandelingen worden ingezet als diagnosticum (aantonen van kliermetastasen) maar er wordt ook gedacht dat een meer uitgebreide chirurgische behandeling een therapeutisch effect zou kunnen hebben en in een bepaalde groep patiënten de prognose zou kunnen verbeteren.

In deze PICO wordt onderzocht wat de toegevoegde waarde is van de radicale hysterectomie bij FIGO II endometriumcarcinoom.

Conclusies

zeer laag GRADE	<p>Er is, op basis van de uitkomsten van studies met zeer lage bewijskracht, geen verschil in overleving van patiënten met FIGO stadium II endometrium carcinoom tussen vrouwen die een radicale hysterectomie of een simpele hysterectomie hebben ondergaan. Hierbij moet worden opgemerkt dat in de groep patiënten die een simpele hysterectomie ondergingen, significant meer / uitgebreidere radiotherapie werd gegeven.</p> <p><i>Bronnen: Ayhan 2004, Boente 1993, Chen 2017, Cohn 2007, Eltabbakh 1999, Feltmate 1999, Fu 2018, Miyamoto 2016, Orezzaoli 2009, Phellipeau 2016, Takano 2013, Tebes 2005, Wright 2009, Yin 2016</i></p>
----------------------------	--

zeer laag GRADE	<p>Er is, op basis van de uitkomsten van studies met zeer lage bewijskracht, geen verschil in ziektevrije overleving van patiënten met FIGO stadium II endometrium carcinoom die een radicale hysterectomie vergeleken met een simpele hysterectomie hebben ondergaan. Hierbij moet worden opgemerkt dat in de groep patiënten die een simpele hysterectomie ondergingen, significant meer / uitgebreider radiotherapie werd gegeven.</p> <p><i>Bronnen: Ayhan 2004, Boente 1993, Chen 2017, Cohn 2007, Eltabbakh 1999, Feltmate 1999, Fu 2018, Miyamoto 2016, Orezzaoli 2009, Phellipeau 2016, Takano 2013, Tebes 2005, Wright 2009, Yin 2016</i></p>
zeer laag GRADE	<p>Er zijn tegenstrijdige conclusies met betrekking tot lange en korte termijn complicaties na radicale hysterectomie en simpele hysterectomie bij vrouwen met een FIGO II endometrium carcinoom. De studies met de grootste patiënt aantallen concluderen dat er meer korte- en lange termijn complicaties zijn zoals een langere operatieduur en meer bloedverlies na een radicale hysterectomie vergeleken met simpele hysterectomie.</p> <p><i>Bronnen: Fu 2018, Miyamoto 2016, Takano 2013, Tebes 2005, Yin 2016</i></p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Van de 14 studies (radicale hysterectomie (RH) n = 1278, simpele hysterectomie (SH) n = 2652) die zijn geselecteerd maken er 2 gebruik van een nationale database (Phellipeau 2016 en Wright 2009, RH n = 652, SH n = 1744). Er zijn 9 retrospectieve single centre studies (Ayhan 2004, Boente 1993, Chen 2017, Eltabbakh 1999, Feltmate 1999, Miyamoto 2016, Orezzaoli 2009, Tebes 2005, Yin 2016, RH n = 305, SH n = 523) en 3 retrospectieve multicenter studies (Cohn 2007, Fu 2018, Takano 2013, RH n = 321, SH n = 376).

De inclusies in alle studies was zeer heterogeen: er werden in de studies voor 2009 Stadium IIa (mucosale invasive) en IIb (stromale invasive) tumoren geïncludeerd. Sommige studies beperkten zich tot endometroïde tumoren, andere studies includeerden ook clear cell en sereuze tumoren. De chirurgische technieken waren ook divers: naast simpele hysterectomie en radicale hysterectomie werd er ook een gemodificeerde radicale hysterectomie toegepast. Voor de eenduidigheid wordt in deze module gesproken over RH (radicale hysterectomie, PIVER 2 en 3) en SH (simpele hysterectomie: hieronder worden dan de AUE en extra-fasciale hysterectomie bedoeld). Ook de wijze van lymfadenectomie divers (geen versus pelvien versus pelvien en paraortaal). De adjuvante therapie (meestal radiotherapie) was ook heterogeen: in slechter gedifferentieerde tumoren werd vaker adjuvante radiotherapie (brachytherapie, uitwendige radiotherapie of een combinatie) gegeven.

Resultaten

(Ziekte vrije) overleving

In de studie van Orezzaoli was de overleving na RH significant beter dan na SH (HR 0,21 (95% BI: 0,06- 0,80) (Orezzaoli 2009). In de studie van Cohn was de ziekte vrije overleving na een RH net niet significant beter (HR 0,15, 95%BI: 0,02-1,0) (Cohn 2007). In alle andere studies was er geen significant verschil in overleving na RH

versus SH.

Toxiciteit / Complicaties

In verschillende studies werd een significante langere operatieduur, bloedverlies en meer postoperatieve complicaties beschreven bij een RH in vergelijking met een SH (Fu 2018, Miyamoto 2016, Takano 2013). Yin vond geen verschil in operatieduur en bloedverlies, er was wel een significant verschil in vroege postoperatieve complicaties (Yin 2016). In de studies van Tebes werd geen verschil in postoperatieve complicaties gevonden (Tebes 2005). In de andere studies werd niet over complicaties of toxiciteit gerapporteerd.

Lange termijn toxiciteit in de zin van lymfeoedeem werd vaker beschreven na een RH in 2 studies (Fu 2018, Miyamoto 2016). In 1 studie werd vaker urine retentie gezien na een RH (Takano 2013). In 2 studies werden geen verschillen gezien in lange termijn toxiciteit (Tebes 2005, Yin 2016).

Kwaliteit van leven

Geen van de 14 studies geïnccludeerde studies rapporteert over de kwaliteit van leven.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de studies die zijn geïnccludeerd voor de uitkomstmaat (ziekte vrije) overleving is zeer laag op basis van het feit dat het allemaal observationele studies zijn die zijn geïnccludeerd. Er zijn geen redenen om de bewijskracht op te hogen.

De bewijskracht van de studies die zijn geïnccludeerd voor de voor de uitkomstmaat complicaties / toxiciteit is zeer laag op basis van het feit dat het allemaal observationele studies zijn die zijn geïnccludeerd. Er is overwogen de bewijskracht met 1 niveau te verhogen omdat de resultaten van alle studies dezelfde richting hadden. Vanwege de grote heterogeniteit voor wat betreft precieze chirurgische interventie is daarvan afgezien en is de bewijskracht niet opgehoogd.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: Wat is de toegevoegde waarde van de radicale hysterectomie (RH) bij FIGO II endometriumcarcinoom?

P Patiënten met klinisch stadium II endometriumcarcinoom

I Radicale hysterectomie (dat is hysterectomie met parametria)

C Hysterectomie

O Overleving, ziekte vrije overleving, toxiciteit / complicaties en kwaliteit van leven

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de overleving en ziekte vrije overleving voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten. Toxiciteit / complicaties en kwaliteit van leven werden door de werkgroep een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten geacht.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt: (1) overleving: de tijd vanaf het de diagnose tot aan

het overlijden, (2) ziektevrije overleving: de tijd vanaf de diagnose tot het optreden van het eerste recidief. Voor wat betreft toxiciteit / complicaties en kwaliteit van leven definieerde de werkgroep a priori geen uitkomst maat maar werden de in de studies gebruikte uitkomsten gebruikt.

De werkgroep definieerde een statistisch significant verschil als klinisch relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via pubmed), Embase (via embase.org) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 22 januari 2019 met relevante zoektermen gezocht naar studies over patiënten met endometriumcarcinoom die zijn behandeld met een radicale hysterectomie. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 619 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: endometriumcarcinoom, radicale hysterectomie vergeleken met gewone hysterectomie. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 17 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 3 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 14 studies definitief geselecteerd. Na de search op 22 januari is nog een meta-analyse verschenen over hetzelfde onderwerp / dezelfde PICO (Liu 2019). De zoekstrategie is heel anders opgezet en er zijn in deze meta-analyse zijn 10 artikelen geïnccludeerd: 7 hiervan zijn ook geïnccludeerd deze PICO (Ayhan 2004, Cohn 2007, Boente 1993, Fu 2018, Orezza 2009, Phelippeau 2016 en Takano 2013). Van de overige 3 in deze meta-analyse geïnccludeerde studies zijn er 2 niet door ons geselecteerd omdat er geen full tekst online beschikbaar was (Lemine 1995 en Sartori 2001) en is er 1 niet door onze zoekstrategie gevonden (Cornelisse 1999). Dit artikel betreft echter een deel van het cohort dat ook is beschreven in Wright et al (Wright 2009).

Resultaten

14 onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-11-2021

Laatst geautoriseerd : 12-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Yuce K: The long-term survival of women with surgical stage II endometrioid type endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2004 Apr;93(1):9-13.
- 2 - Boente MP, Yordan EL Jr, McIntosh DG, Grendys EC Jr, Orandi YA, Davies S, Beck D, Graham JE Jr, Miller A, Marshall R, et al. Prognostic factors and long-term survival in endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. Gynecol Oncol. 1993 Dec;51(3):316-22.
- 3 - Chen KS, Berhane H, Gill BS, Olawaiye A, Sukumvanich P et al: Outcomes of stage II endometrial cancer: The UPMC Hillman Cancer Center experience. Gynecol Oncol;147 (2017): 315–319
- 4 - Cohn DE, Woeste EM, Cacchio S, MD, Zanagnolo VI et al: Clinical and Pathologic Correlates in Surgical Stage II

Endometrial Carcinoma Obstet Gynecol; 109 (2007):5;1062-7.

5 - Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Jan;27(1):16-41. doi: 10.1093/annonc/mdv484. Epub 2015 Dec 2. Erratum in: Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv167-iv168.

6 - Eltabbakh GH, Moore AD. Survival of women with surgical stage II endometrial cancer. Gynecol Oncol. 1999 Jul;74(1):80-5.

7 - Feltmate CM, Duska LR, Chang Y, Flynn CE, Nikrui N, Kiggundu E, Goodman A, Fuller AF, McIntyre JF. Predictors of recurrence in surgical stage II endometrial adenocarcinoma. Gynecol Oncol. 1999 Jun;73(3):407-11.

8 - Fu HC, Chen JR, Chen MY, Hsu KF, Cheng WF, et al Treatment outcomes of patients with stage II pure endometrioid-type endometrial cancer: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG-2006) retrospective cohort study. J Gynecol Oncol. 2018 Sep;29(5):e76. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e76. Epub 2018 May 15.

9 - Miyamoto M, Takano M, Aoyama T, Soyama H, Kato M, Yoshikawa T, Shibutani T, Matsuura H, Goto T, Sasa H, Nagaoka I, Furuya K. Is Modified Radical Hysterectomy Needed for Patients with Clinical Stage I/II Endometrial Cancers? A Historical Control Study. Oncology. 2016;90(4):179-85. doi: 10.1159/000444258. Epub 2016 Mar 18.

10 - Orezza JP, Sioletic S, Olawaiye A, Oliva E, del Carmen MG. Stage II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: clinical implications of cervical stromal invasion. Gynecol Oncol. 2009 Jun;113(3):316-23. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.03.007. Epub 2009 Apr 5.

11 - Phelippeau J, Koskas M. Impact of Radical Hysterectomy on Survival in Patients with Stage 2 Type1 Endometrial Carcinoma: A Matched Cohort Study Ann Surg Oncol. 2016 Dec;23(13):4361-4367. Epub 2016 Jul 5.

12 - Takano M, Ochi H, Takei Y, Miyamoto M, Hasumi Y, Kaneta Y, Nakamura K, Kurosaki A, Satoh T, Fujiwara H, Nagao S, Furuya K, Yokota H, Ito K, Minegishi T, Yoshikawa H, Fujiwara K, Suzuki M. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? Br J Cancer. 2013 Oct 1;109(7):1760-5. doi: 10.1038/bjc.2013.521. Epub 2013 Sep 3.

13 - Tebes SJ, Cardosi RJ, Hoffman MS, Grendys Jr EC: Radical Hysterectomy Versus Extrafascial Hysterectomy in the Management of Stage II Endometrial Carcinoma. J Gynecol Surg 2005;21(3);111-6.

14 - 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 Apr;200(4):419.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2008.11.003. Epub 2009 Jan 10.

15 - Yin and Gui: Comparative analyses of postoperative complications and prognosis of different surgical procedures in stage II endometrial carcinoma treatment. OncoTargets Ther (2016): 9 781–786.

Endometriumcarcinoom - Lymfadenectomie

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

Systematische lymphadenectomie 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.

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 voorsnog geen prospectieve data voorhanden die deze ingreep routinematig rechtvaardigen.

Onderbouwing

Conclusies

<u>Niveau 1</u>	<p>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 lymfoedeem.</p> <p>A2: Kitchener H, 2009 (3); A2: Benedetti P, 2008 (1)</p>
-----------------	--

Samenvatting literatuur

In 2008 en 2009 werden twee gerandomiseerde klinische studies gepubliceerd die de effecten op de overleving van standaard chirurgie plus lymphadenectomie onderzochten; de Astec trial en de Benedetti Panici et al studie. (1) (2) (3)

In de Astec trial werden 1408 patiënten gerandomiseerd, 704 kregen lymphadenectomie. De vijfjaars totale overleving was voor de standaard chirurgie groep 81% vs 80 %. In de lymphadenectomie groep; vijfjaars recidief vrije overleving resp. 79% vs 73%. (2) (3)

In de Benedetti Panici studie kregen 273 van 537 patiënten lymphadenectomie. Vijfjaars totale overleving was voor de standaard chirurgiegroep 90,0% vs 85,9 %. (1) In de lymphadenectomiegroep een vijfjaars ziektevrije overleving resp. 81,7 % vs 81,0%. Het verschil is beide studies niet significant. (1)

In beide studies werd in de lymphadenectomiegroep meer toxiciteit gezien. De toxiciteit was in de Astec studie laag en betrof m.n. lymfoedeem. (2) In de Benedetti Panici studie was het verschil zelfs significant ten

nadele van lymfadenectomiegroep. (1)

Beide auteurs concluderen dat systematische pelvine lymfadenectomie geen voordeel biedt in totale en recidief vrije overleving bij patiënten met endometriumcarcinoom. (1) (2) 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-oophorectomie, 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. (1) 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 levenvragenlijsten.

Zoeken en selecteren

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]
Neoplasm Staging[mesh]
"Surgical staging" [tiab]
"Surgically staged" [tiab]
"Staged surgically" [tiab]
"Staging surgery" [tiab]

Vraag 5.

Interventie:

Neoplasm 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]

Recurrenc*[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 gegradueerd 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 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 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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.

Endometriumcarcinoom - Complete stadiëring of debulking

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?

Aanbeveling

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 aanverwante producten: Chirurgische stadiëringsprocedure). 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 module 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 stadiering (zie Chirurgische stadiëringsprocedure bij aanverwante producten).

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 module 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. (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) 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). (11) (15) 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). (14) 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. (10) 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. (4)

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). (17) Literatuur met betrekking tot adjuvante chemotherapie bij deze categorie is wederom erg summier.

Onderbouwing

Conclusies

<u>Niveau 2</u>	<p>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.</p> <p>Niveau 2; Alobaid A, 2006; Boruta DM, 2009; Olawaiye AB, 2009 (1) (2) (4)</p>
<u>Niveau 3</u>	<p>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.</p> <p>Niveau 3 Boruta DM, 2009; Olawaiye AB, 2009 (2) (4)</p>

Samenvatting literatuur

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. (1) (2) (3) (4) 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. (1) (2) (4) Ook slecht gedifferentieerde endometrioid type endometriumcarcinomen zijn gecorreleerd met een grote kans op extra-uteriene uitbreiding, met name lymfkliermetastasen. (3)

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 endometrioid adenocarcinoom met een atypische endometriale hyperplasie en patiënten met een hoger risico op mortaliteit als gevolg van comorbiditeit. (5) 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. (3)

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. (2) (4) 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. (1) (2) (4) 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. (5) 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. (1) 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. (1) (3) (4)

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. (2) Bij een percentage van minimaal 25% sereus carcinoomcomponent wordt behandeld als zijnde een sereus endometriucarcinoom. (6)

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. (4)

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 lymfklieren. (3)

Zoeken en selecteren

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]
Serosus[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]
Neoplasm Staging[mesh]
"Surgical staging" [tiab]
"Surgically staged" [tiab]
"Staged surgically" [tiab]
"Staging surgery" [tiab]

Vraag 5.

Interventie:

Neoplasm 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]

Recurrenc*[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 gegradueerd 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 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 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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - 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).
- 6 - 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.
- 7 - 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.
- 8 - 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.
- 9 - 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.
- 10 - 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.
- 11 - 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.
- 12 - 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.
- 13 - 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.
- 14 - 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.
- 15 - 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.
- 16 - 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.
- 17 - 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.

Adjuvante therapie bij endometriumcarcinoom

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de gewenste submodule.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-11-2021

Laatst geautoriseerd : 12-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Adjuvante behandeling bij laag en intermediair risico endometriumcarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van adjuvante radiotherapie met betrekking tot betere (ziektevrije) overleving en/of betere kwaliteit van leven voor vrouwen met laag en intermediair risico endometriumcarcinoom?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Wat is de waarde van adjuvante radiotherapie (brachy en/of uitwendige radiotherapie) voor vrouwen met laag risico endometriumcarcinoom?
- Wat is de waarde van adjuvante radiotherapie (brachy en/of uitwendige radiotherapie) voor vrouwen met intermediair risico endometriumcarcinoom?

Aanbeveling

Geef geen adjuvante radiotherapie aan vrouwen met een laag risico endometriumcarcinoom (FIGO IA, graad 1-2, geen LVSI).

Overweeg, voor verbetering van de lokale controle, adjuvante vaginale brachytherapie voor patiënten ouder dan 60 jaar met endometriumcarcinoom FIGO IB graad 1 en 2 zonder uitgebreide LVSI (intermediair risico).

Overweeg, voor verbetering van de lokale controle, adjuvante vaginale brachytherapie voor patiënten ouder dan 60 met endometriumcarcinoom FIGO IA graad 3 zonder uitgebreide LVSI (hoog-intermediair risico).

Geef geen aanvullende radiotherapie voor patiënten jonger dan 60 jaar met een endometriumcarcinoom FIGO IB graad 1 en 2 zonder uitgebreide LVSI (intermediair risico).

Geef geen aanvullende radiotherapie voor patiënten jonger dan 60 jaar met endometriumcarcinoom FIGO IA graad 3 zonder uitgebreide LVSI (hoog-intermediair risico).

Overweeg adjuvante uitwendige radiotherapie voor patiënten met endometriumcarcinoom FIGO IA graad 3 met uitgebreide LVSI (hoog-intermediair risico) om locoregionale controle te verbeteren.

Overweeg adjuvante uitwendige radiotherapie voor patiënten met endometriumcarcinoom FIGO IB graad 1 en 2 met uitgebreide LVSI (hoog-intermediair risico) om locoregionale controle te verbeteren.

Overwegingen

Adjuvante radiotherapie na chirurgie voor vrouwen met laag (graad 1 en 2, FIGO 1A, geen LVSI) risico endometriumcarcinoom geeft geen verbetering van de kans op algehele overleving. De ziekte-vrije overleving van deze vrouwen is erg goed (>95%) na chirurgie alleen (Keys 2004, Creutzberg 2000). Er zijn aanwijzingen dat aanvullende radiotherapie de ziekte specifieke overleving verslechtert (RR 2.64; 1.05-6.66,

Aalders 1980, Keys 2004). Het zeer lage risico op een vaginaal recidief wordt niet verder verlaagd met adjuvante brachytherapie (Sorbe 2009). Derhalve is er geen reden tot adjuvante therapie in vrouwen met laag risico endometriumcarcinoom (FIGO IA/B, graad 1-2).

Vrouwen met een (hoog-)intermediair risicoprofiel hebben een verhoogde kans op een locoregionaal recidief na chirurgie alleen. Met uitwendige radiotherapie kan dit risico worden verlaagd (Keuy 2004, Creutzberg 2000). In de Nederlandse PORTEC-1 trial werd het risico verlaagd van 20% naar 5% (Creutzberg 2011). Deze verbetering van locoregionale controle leidt echter niet tot verbetering van de overleving maar wel tot substantiële acute en late toxiciteit en vermindering van de kwaliteit van leven (Kong 2012, Nout 2015). Aangezien circa driekwart van de locoregionale recidieven een lokaal recidief in de vaginatop betreft, is VBT als lokale behandeling voor vrouwen met (hoog) intermediair risico vergeleken met EBRT in PORTEC-2 (EBRT versus VBT) en de trials van Sorbe en Sunil (EBRT + VBT versus VBT) (Nout 2010, Sorbe 2011 en Sunil 2018). VBT lijkt een goed alternatief omdat er geen verschil is in overleving in vergelijking met EBRT (Nout 2010, Sunil 2018, Sorbe 2011), en de toxiciteit en kwaliteit van leven significant beter is in vergelijking met EBRT (De Boer 2015).

Zowel uit PORTEC-1 als GOG99 blijkt dat hogere leeftijd prognostisch ongunstig is voor de kans op een (locoregionaal) recidief. Beide studies hanteren echter een andere methode voor het gebruik van leeftijd als risicostratificatiecriterium: in PORTEC-1 leeftijd <60 jaar, GOG99 leeftijd <50 jaar versus 50-70 jaar versus >70 jaar (Creutzberg 2000, Keys 2004). De Nederlandse PORTEC-1- studie toonde aan dat voor vrouwen <60 met (hoog-)intermediaire risicofactoren adjuvante radiotherapie de locoregionale controle niet verbeterde (Creutzberg 2000).

In de post-hoc analyses van de PORTEC-1 en PORTEC-2 bleek substantiële lymfangioinvasieve groei, L1CAM overexpressie en p53-mutatie risicofactoren voor regionaal recidief (Bosse 2015). Vrouwen met deze risicofactoren die brachytherapie hadden ondergaan hadden een significant hoger risico op een regionaal lymfklier recidief vergeleken met vrouwen met risicofactoren die uitwendig bestraald waren of die een vergelijkbaar laag risico hadden als vrouwen zonder deze risicofactoren.

Er was een zeer kleine groep vrouwen (5%) die hoog-intermediair risicofactoren hadden (aanwezigheid van FIGO 2009 stadium IB graad 1-2 met substantiële LVSI), waarbij uitwendige radiotherapie het verhoogde risico op een regionaal lymfklier recidief kon verlagen (Bosse 2015).

Uit de update van de trial van Aalders leek er een verhoogde kans op secundaire tumoren na uitwendige radiotherapie bij vrouwen jonger dan 60 jaar (Onsrud 2013). In de gepoolde analyse van de Nederlandse PORTEC-1, PORTEC-2 en TME trials werd geen verschil in secundaire tumoren gezien tussen uitwendige radiotherapie, brachytherapie of geen aanvullende therapie (Wiltink 2015). Hierbij moet wel worden aangemerkt dat sinds de inclusie in deze studies gedurende de laatste decennia de bestralingstechniek sterk verbeterd is waarbij er aanwijzingen zijn dat intensiteitsgemoduleerde radiotherapie (IMRT) minder bijwerkingen geeft (Klopp 2018).

Onderbouwing

Achtergrond

Chirurgie (hysterectomie met adnexextirpatie) is de hoeksteen van de behandeling van vrouwen met endometriumcarcinoom. In de module 'chirurgische behandeling' zijn uitgangsvragen met betrekking tot het type chirurgie uitgewerkt. Afhankelijk van het (post-operatief) stadium en de bepaalde risicofactoren kunnen vrouwen worden ingedeeld in subgroepen voor wat betreft hun prognose en risico op het ontwikkelen van een loco-regionaal recidief en/of afstandsmetastasen. De geaccepteerde risico-classificatie, en dan met name de subgroep hoog-intermediair risico, is over de tijd aan veranderingen onderhevig geweest. Bovendien worden niet alle geaccepteerde risicofactoren (bijv. leeftijd) meegenomen in deze risicoclassificatie. Daarom is besloten de uitgangsvraag (en dus de search, literatuuranalyse en conclusies) breed te houden en deelvragen te formuleren voor patiënten met laag risico endometriumcarcinoom en intermediair risico endometriumcarcinoom. Met deze search (en analyse) wordt immers óók de subgroep hoog-intermediair risico gevat. Aanbevelingen zullen daarentegen wel worden geformuleerd met inachtneming van de bekende risicofactoren en de, ten tijde van de autorisatie actuele, internationaal geaccepteerde risico-classificatie voor endometriumcarcinoom (ESMO-ESGO-ESTRO, Colombo et al. 2016).

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 Grade 1, Grade 2 or Grade 3.

** 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.

ESMO-ESGO-ESTRO endometriumcarcinoom risico-classificatie (Colombo 2016)

Risicogroep	Beschrijving
Laag risico	FIGO I, EEC graad 1-2, < 50% invasie, geen LVSI
Intermediair risico	FIGO I, EEC graad 1-2, ≥ 50% invasie, geen LVSI
Hoog-intermediair risico	FIGO I, EEC graad 3, < 50% invasie, met of zonder LVSI FIGO I, EEC graad 1-2, uitgebreide LVSI ongeacht invasie diepte
Hoog risico	FIGO I, EEC graad 3, ≥ 50% invasie, met of zonder LVSI FIGO II FIGO III zonder residu na chirurgie Non-EEC
Vergevorderd	FIGO III met residu na chirurgie en FIGO IVa
Gemetastaseerd	FIGO IVb

EEC: endometrioid type endometriumcarcinoom

LVSI: Lymph vascular space infiltration

Conclusies

Overleving

matige GRADE	<p>Adjuvante radiotherapie geeft geen verbetering van de overleving bij vrouwen met FIGO I endometriumcarcinoom (RR 0.99: 0.82-1.20)</p> <p><i>Bronnen: Keys 2004, Creutzberg 2000, Blake 2009, Sorbe 2011, Nout 2010, Sunil 2018, Sorbe 2009</i></p>
hoge GRADE	<p>Adjuvante radiotherapie geeft geen verbetering van de overleving bij vrouwen met laag risico endometriumcarcinoom (RR 1.03: 0.51-2.08)</p> <p><i>Bronnen: Blake 2009, Sunil 2018</i></p> <p>Adjuvante radiotherapie geeft geen verbetering van de overleving bij vrouwen met intermediair risico endometriumcarcinoom (RR 1.05: 0.85-1.31)</p> <p><i>Bronnen: Keys 2004, Creutzberg 2000, Blake 2009, Sorbe 2011 en Nout 2010</i></p> <p>Adjuvante VBT geeft in vergelijking met EBRT geen verbetering van de overleving bij vrouwen met intermediair risico endometriumcarcinoom (RR 0.85; 0.50 – 1.44)</p> <p><i>Bronnen: Nout 2010</i></p>

Locoregionale controle

matige GRADE	<p>Adjuvante radiotherapie verlaagt het risico op een locoregionaal recidief bij vrouwen met FIGO I endometriumcarcinoom (RR 0.33: 0.23-0.47) <i>Bronnen: Aalders 1980, Keys 2004, Creutzberg 2000, Blake 2009, Nout 2010, Sorbe 2009, Sorbe 2011, Sunil 2018</i></p> <p>Adjuvante brachytherapie geeft geen verbetering van de locoregionale controle bij vrouwen met laag risico endometriumcarcinoom (RR 0.39; 0.14-1.09) <i>Bron: Sorbe 2009</i></p> <p>Adjuvante brachytherapie geeft een vergelijkbare locoregionale controle in vergelijking met uitwendige radiotherapie bij vrouwen met intermediair risico endometriumcarcinoom (RR 0.71: 0.23-2.24)) <i>Bronnen: Nout 2010, Sorbe 2011, Sunil 2018</i></p>
---------------------	--

Toxiciteit

matige GRADE	<p>Uitwendige radiotherapie leidt tot meer acute toxiciteit (alle graden) dan geen uitwendige radiotherapie (RR 2.97: 1.49-5.92) <i>Bronnen: Nout 2010, Blake 2009</i></p> <p>Uitwendige radiotherapie leidt tot meer late toxiciteit dan vaginale brachytherapie (RR 4.25: 2.95-6.24) <i>Bron: Nout 2010</i></p> <p>Uitwendige radiotherapie leidt tot meer ernstige acute toxiciteit (graad 3-4) in vergelijking met geen uitwendige radiotherapie (RR 4.68: 1.35-16.16) <i>Bron: Blake 2009</i></p> <p>Uitwendige radiotherapie leidt tot meer ernstige late toxiciteit (graad 3-4) in vergelijking met geen uitwendige radiotherapie (RR 2.58: 1.61-4.11) <i>Bronnen: Keys 2004, Creutzberg 2000, Aalders 1980, Blake 2009, Nout 2010, Sorbe 2011</i></p>
---------------------	---

Kwaliteit van leven

hoge GRADE	<p>Uitwendige radiotherapie leidt tot significante vermindering van de kwaliteit van leven in vergelijking met geen uitwendige radiotherapie. <i>Bron: Nout 2011</i></p> <p>Uitwendige radiotherapie heeft op korte en lange termijn (mediane follow-up 7 jaar) een grotere negatieve impact op de kwaliteit van leven dan vaginale brachytherapie. <i>Bron: de Boer 2015</i></p>
-------------------	---

Samenvatting literatuur

Resultaten

Overleving

Voor vrouwen met FIGO I endometriumcarcinoom geeft adjuvante uitwendige radiotherapie (EBRT) geen verbetering van de overleving ($n = 3015$, RR 0.99; 0.82-1.20) (Keys2004, Creutzberg 2000, Blake 2009, Sorbe 2011, Nout 2010 en Sunil 2018). Dat geldt ook voor EBRT versus geen adjuvante behandeling ($n = 1106$, RR 1.06; 0.76-1.48, Keys, Creutzberg 2000), EBRT vs. geen aanvullende behandeling met VBT gebalanceerd in beide armen ($n = 1482$, RR 0.98; 0.75-1.29, Blake 2009, Sorbe 2011 en Sunil 2018) en EBRT versus VBT ($n = 427$, RR 0.85; 0.50 – 1.44, Nout 2010). Tot slot is er ook geen verschil in overleving tussen VBT en geen aanvullende behandeling bij vrouwen met laag risico endometriumcarcinoom ($n = 645$, RR 1.09; 0.56-2.11, Sorbe 2009).

Er zijn in de Cochrane review ook analyses gedaan voor laag risico (FIGO IA/B, graad 1/2) en intermediair risico (gedefinieerd door de auteurs of FIGO IC of graad 3). De resultaten komen overeen. Laag risico EBRT versus geen EBRT: RR 1.03; 0.51-2.08 (Keys 2004), intermediair risico: RR 1.05; 0.85-1.31 (Keys 2004, Creutzberg 2000, Blake 2009, Sorbe 2011, Nout 2010). Voor intermediair risico is ook nog geanalyseerd per controle groep (geen aanvullende behandeling, VBT gebalanceerd in de beide groepen, VBT): in geen van deze analyses is er verschil in overleving.

Locoregionale controle

Adjuvante EBRT geeft betere locoregionale controle dan geen EBRT ($n = 3015$, RR 0.36; 0.25-0.52) (Keys 2004, Creutzberg 2000, Blake 2009, Sorbe 2011, Nout 2010 en Sunil 2018). Adjuvante EBRT geeft betere locoregionale controle dan geen EBRT ($n = 1106$, RR 0.28; 0.16-0.51, Keys 2004 en Creutzberg 2000) en EBRT versus geen aanvullende behandeling met VBT gebalanceerd in beide armen ($n = 1106$, RR 0.41; 0.24-0.72, Blake 2009, Sorbe 2011 en Sunil 2018). Voor EBRT versus VBT is het verschil niet meer significant ($n = 427$, RR 0.48; 0.16-1.42, Nout 2010). Ook in de lange-termijn-follow-up van de PORTEC-2 (EBRT versus VBT) was de kans op een regionaal (lymfklier) recidief na 10 jaar hoger na vaginale brachytherapie (6.3% versus 0.9% ($p=0.004$)) maar werd vooral gezien in combinatie met afstandsmetastasering en was er geen significant verschil in geïsoleerd bekkenrecidief (De Boer 2015). De kans op het ontwikkelen van een loco-regionaal recidief is, voor patiënten met laag risico endometriumcarcinoom, (niet statistisch significant) kleiner in de groep na VBT ($n = 645$, RR 0.39; 0.14-1.09, Sorbe 2009) dan zonder VBT.

Voor wat betreft vaginale controle (geïsoleerd vaginaal recidief) is er geen verschil in controle tussen EBRT (al dan niet met VBT) en VBT alleen ($n = 1004$, RR 0.71; 0.23-2.24, Nout 2010, Sorbe 2011, Sunil 2018).

Toxiciteit

EBRT leidt tot meer acute toxiciteit (alle graden) dan geen EBRT ($n = 1328$, HR 2.97; 1.49-5.92, Blake 2009 en Nout 2010). EBRT leidt tot meer acute toxiciteit dan VBT ($n = 562$, RR 4.29; 2.95, 6.24, Nout 2010). EBRT leidt tot meer ernstige (graad 3 en 4) acute toxiciteit dan geen EBRT ($n = 1328$, HR 4.68; 1.35-16.16, Blake 2009 en Nout 2010). EBRT leidt tot meer late toxiciteit (alle graden) dan geen EBRT ($n = 1691$ RR 1.63; 1.42-1.86, Blake 2009, Creutzberg 2000).

Kwaliteit van leven

Er is onderzoek gedaan naar de kwaliteit van leven bij vrouwen die uitwendige radiotherapie hadden

ondergaan. Met een mediane follow-up-periode van 13,3 jaar werd gezien dat er bij deze vrouwen meer darmklachten (diarree) en klachten van de blaas (incontinentie) aanwezig waren. Ook was het algemeen functioneren en de fysieke gesteldheid minder goed bij vrouwen die waren bestraald dan bij vrouwen die deze behandeling niet hadden ondergaan. (Nout 2011).

Uitwendige radiotherapie heeft ook na zeven jaar een grotere negatieve impact op de kwaliteit van leven ten aanzien van darmklachten, met meer diarree (8% versus 1%), urgency (23% versus 7%) en incontinentie voor ontlasting (11% versus 2%), in vergelijking met vaginale brachytherapie (De Boer 2015). In de andere domeinen waaronder ook seksueel functioneren werd na zeven jaar geen verschil in kwaliteit van leven meer gezien tussen de twee behandelingen (De Boer 2015).

Bewijskracht van de literatuur

Overleving

De bewijskracht voor de overleving (EBRT versus geen EBRT) is met 1 niveau verlaagd vanwege verschillende behandelingen in de controle groep. De bewijskracht voor overleving (EBRT versus geen aanvullende behandeling, EBRT versus EBRT met VBT gebalanceerd in alle groepen en EBRT versus VBT is niet verlaagd. De bewijskracht voor overleving onderverdeeld naar laag en intermediair risico is niet verlaagd.

Locoregionale controle

De bewijskracht voor locoregionale controle (EBRT vs. geen EBRT) is met 1 niveau verlaagd omdat verschillende behandelingen zijn toegepast in de geen EBRT-arm. De bewijskracht voor locoregionale controle (EBRT versus VBT) is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie (breed betrouwbaarheidsinterval).

Toxiciteit

De bewijskracht voor acute toxiciteit (EBRT versus geen EBRT, alle graden), ernstige acute toxiciteit (EBRT versus geen EBRT, graad 3 en 4), late toxiciteit (EBRT versus geen EBRT, alle graden) en ernstige late toxiciteit (EBRT versus geen EBRT, graad 3 en 4) is met 1 niveau verlaagd vanwege verschillende behandelingen in de controlegroep.

Kwaliteit van leven

De bewijskracht voor kwaliteit van leven is niet verlaagd.

Zoeken en selecteren

P Patiënten met, na chirurgische behandeling, laag-intermediair risico endometriumcarcinoom.

I Adjuvante radiotherapie (brachytherapie en/of uitwendige radiotherapie).

C Geen adjuvante radiotherapie of gede-escaleerde radiotherapie.

O Overleving, locoregionale controle, toxiciteit en kwaliteit van leven.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte overleving en toxiciteit voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten en locoregionale controle en kwaliteit van leven voor besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde geen uitkomstmaten maar gebruikt de uitkomstmaten zoals gebruikt in de betreffende studies.

Zoeken en selecteren (Methode)

Er is breed gezocht in de bekende databases (Cochrane Library, Pubmed, EMBASE en Web of Science). De zoekstrategie werd aangepast aan de betreffende database. In de verantwoording staat de zoekstrategie zoals die is gebruikt voor Pubmed. De search werd verricht tot 01-06-2020. De titels en abstracts zijn door zes personen onafhankelijk van elkaar beoordeeld. Er werden 1.232 hits gevonden. Titels en abstracts werden geselecteerd op systematische review, RCT en radiotherapie.

Resultaten

Er werden 9 publicaties geselecteerd op basis van titel en abstract: 1 Cochrane review (Kong 2012) en 8 RCT's. 7 van deze 8 RCT's zijn ook opgenomen in de Cochrane review. Er werd 1 RCT geselecteerd die is gepubliceerd na de laatste update van de geselecteerde Cochrane review (Sunil 2018). In totaal zijn er dus 8 RCT's meegenomen in de literatuuranalyse, details over deze studies zijn vermeld in de evidencetabel. De beoordeling van de studieopzet (risk op bias) is opgenomen in de risk-of-bias-tabel (zie evidence tabellen). In de Cochrane review was ook de RCT van Soderini geïnccludeerd, deze is op basis van de huidige literatuurselectie niet geselecteerd omdat er alleen een abstract van is gepubliceerd (Soderini 2003).

Van 4 van de geselecteerde RCT's (alle vier ook opgenomen in de Cochrane review) zijn lange-termijnresultaten en/of kwaliteit van leven-studies gepubliceerd (Creutzberg 2011, Nout 2011, De Boer 2015 en Onsrud 2013). Aangezien deze resultaten voor wat betreft de behandeluitkomsten overeenkomen met de resultaten in de primaire publicatie zijn de primaire publicaties gebruikt in de literatuuranalyse. Deze resultaten zijn ook gebruikt voor de respectievelijke meta-analyses in de Cochrane review. Aangezien het aantal events in de RCT van Sunil zeer klein is (overleving $n = 6$, locoregionale controle $n = 5$) en de puntschattingen overeenkomen met die van de meta-analyses in de Cochrane review is besloten de meta-analyses niet te herhalen voor deze module van de richtlijn. De studie van Sunil is wel toegevoegd aan de referenties indien van toepassing. Voor wat betreft de uitkomstmaat kwaliteit van leven zijn wel de betreffende studies gebruikt (Nout 2011 en De Boer 2015).

Met betrekking tot de meta-analyses zijn in de Cochrane verschillende sub-analyses gedaan op basis van verschillende inclusiecriteria, verschillende behandelingen in de interventie en/of controle-arm (bijv. EBRT versus geen adjuvante behandeling en EBRT versus geen adjuvante EBRT), verschillen in toegestane co-interventies (bijv. stratificatie voor VBT naar oordeel van de behandelaar: 'VBT gebalanceerd in beide armen) en verschillende uitkomstmaten. In deze module wordt ook gebruik gemaakt van deze sub-analyses. Voor de details over de behandelingen in de verschillende studies wordt verwezen naar de evidencetabel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-11-2021

Laatst geautoriseerd : 12-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstetrics and Gynecology* 1980;56(4):419-27.
- 2 - de Boer SM, Nout RA, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW et al. Long-Term Impact of Endometrial Cancer Diagnosis and Treatment on Health-Related Quality of Life and Cancer Survivorship: Results From the Randomized PORTEC-2 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015 Nov 15;93(4):797-809. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.08.023. Epub 2015 Aug 18.
- 3 - Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ et al Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer* 2015 Sep;51(13):1742-50. doi: 10.1016/j.ejca.2015.05.015. Epub 2015 Jun 3.
- 4 - Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, et al. 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. *The Lancet* 2009;373(9658):137-46.
- 5 - Colombo N, C Creutzberg 2, F Amant 3, T Bosse 4, A González-Martín 5, J Ledermann 6, C Marth 7, R Nout 8, D Querleu 9, M R Mirza 10, C Sessa 11, ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol* 2016 Jan;27(1):16-41. doi: 10.1093/annonc/mdv484. Epub 2015 Dec 2.
- 6 - Creutzberg CL, Van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet* 2000;355(9213):1404-11.
- 7 - Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, et al. PORTEC Study Group. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011;15(81):e631-8.
- 8 - Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Ziano RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* 2004;92(3):744-51.
- 9 - Klopp AH, Yeung AR, Deshmukh S, Gil KM, Wenzel L et al Patient-Reported Toxicity During Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy: NRG Oncology-RTOG 1203 *J Clin Oncol* 2018 Aug 20;36(24):2538-2544. doi: 10.1200/JCO.2017.77.4273. Epub 2018 Jul 10
- 10 - Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA: Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Apr 18;2012(4):CD003916. doi: 10.1002/14651858.CD003916.pub4.
- 11 - Nout RA, Smit VTHBM, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *The Lancet* 2010;375(9717):816-23.
- 12 - Nout RA, Van de Poll-Franse LV, Lybeert ML, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) trial. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(13):1692-700.
- 13 - Onsrud M, Kolstad P, Normann T. Postoperative external pelvic irradiation in carcinoma of the corpus stage I: a controlled clinical trial. *Gynecologic Oncology* 1976;4(2):222-31.
- 14 - Soderini A, Anchezar JP, Sardi JE. Role of adjuvant radiotherapy (RT) in intermediate risk (1b G2-3-1C) endometrioid carcinoma (EC) after extended staging surgery (ESS). Preliminary reports of a randomised trial. *International Journal of Gynecological Cancer* 2003;13 (Supp 1), Abstract P0147:78.
- 15 - Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, Kuhelj J, Kuhelj D, Okkan S, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *International Journal of Gynecological Cancer* 2009;19(5):873-8.
- 16 - Sorbe B, Horvath G, Andersson H, Boman K, Lundgren C, Pettersson B. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium risk endometrial carcinoma - a prospective randomised study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011 Jun 13, issue Epub ahead of print. [PUBMED: 21676554]
- 17 - Sunil RA, Devan Bhavsar, Shruthi MN, Suryanarayan Kunikullaya U, Vyas RK, Parikh A et al. Combined external beam radiotherapy and vaginal brachytherapy versus vaginal brachytherapy in stage I, intermediate- and high-risk cases of endometrium carcinoma *J Contemp Brachytherapy* 2018 Apr;10(2):105-114. doi: 10.5114/jcb.2018.75595. Epub 2018 Apr 30.

18 - Wiltink LM, Nout RA, Fiocco M, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Jürgenliemk-Schulz IM et al. No Increased Risk of Second Cancer After Radiotherapy in Patients Treated for Rectal or Endometrial Cancer in the Randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 Trials Clin Oncol 2015 May 20;33(15):1640-6. doi: 10.1200/JCO.2014.58.6693. Epub 2014 Dec 22.

Endometriumcarcinoom - Adjuvante therapie

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

(Zie ook aanverwant 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. (1)

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.

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. (23)

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. (2) (5) (20) (6) Voor deze groep is chirurgie afdoende behandeling en is er geen indicatie voor radiotherapie. (26) (27)

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). (2) (5) (20) (6) 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. (16) (17)

Voor **hoog-risico stadium I, stadium II en stadium III EC** is uitwendige radioth (28) (26) (26)erapie 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. (28) (29) (30) Er zijn aanwijzingen dat combinatie van uitwendige radiotherapie met adjuvante chemotherapie een verbetering van de progressievrije overleving geeft. (22) (23) (31) 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 recidief kans maakt dat er veel ruimte is voor onderzoek naar meer effectieve chemotherapie en combinatiebehandelingen.

(14) 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. (15) (13) Er zijn aanwijzingen dat de combinatie van chemotherapie met radiotherapie verbetering van de ziektevrije overleving geeft t.o.v. radiotherapie alleen. (22) (23) (31) (27) 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. (24) (25) (14) (22) In een gecombineerde analyse van GOG trials werd echter geen verschil in respons gevonden voor sereus cell ten opzichte van endometrioid carcinoom. (32)

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.

Onderbouwing

Conclusies

<u>Niveau 1</u>	<p>Het is aangetoond dat adjuvante radiotherapie bij patiënten met laag-intermediaririsico 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.</p> <p>A1: Kong et al. 2007, A1: Blake et al. 2009, A1: Johnson et al. 2007, A2: Deeks et al. 2007 (5) (2) (20) (3)</p>
-----------------	---

<u>Niveau 1</u>	<p>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.</p> <p>A1: Kong et al. 2007, A1: Blake et al. 2009; A1: Johnson et al. 2007, A2: Deeks et al. 2007 (5) (2) (20) (3)</p>
<u>Niveau 2</u>	<p>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</p> <p>A2: Nout et al. 2009, A2: Nout et al. 2010 (16) (17)</p>
<u>Niveau 1</u>	<p>Het is niet aangetoond dat adjuvante hormonale therapie met progestagenen bij patiënten met stadium I endometriumcarcinoom een verbetering van de overleving geeft.</p> <p>A1: Gien et al. 2008, A1: Martin-Hirsch et al. 2000 (4) (8)</p>
<u>Niveau 1</u>	<p>Het is aangetoond dat adjuvante chemotherapie met cyclofosfamide + doxorubicine + cisplatine (CAP) bij patiënten met hoog-intermediair en hoog-risico endometriumcarcinoom geen verbetering van de overleving geeft in vergelijking met uitwendige radiotherapie.</p> <p>A2: Deeks et al. 2007, A2: Susumu et al. 2008; A2: Maggi et al. 2006 (3) (15) (13)</p>
<u>Niveau 2</u>	<p>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%).</p> <p>A2: Randall et al. 2006 (14)</p>
<u>Niveau 3</u>	<p>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</p> <p>A2/B: Hogberg et al. 2007, C: Greven et al. 2006 (22) (23)</p>
<u>Niveau 3</u>	<p>Er zijn beperkte aanwijzingen dat adjuvante chemotherapie bij patiënten met een compleet gestadieerd FIGO-stadium I sereus endometriumcarcinoom leidt tot een verbeterde overleving.</p> <p>B: Boruta et al., 2009; B: Olawaiye et al., 2009 (24) (25)</p>

<u>Niveau 4</u>	<p>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.</p> <p>B: Boruta et al., 2009; B: Olawaiye et al., 2009 (24) (25)</p>
-----------------	--

Samenvatting literatuur

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. (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) In één review wordt ook een vergelijking gemaakt tussen adjuvante radiotherapie en chemotherapie. (3) Daarnaast zijn er zes RCT's geïnccludeerd die onderzoek hebben gedaan naar diverse vormen van adjuvante chemotherapie of chemotherapie versus adjuvante radiotherapie. (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) In een RCT is een vergelijking gemaakt tussen adjuvante uitwendige radiotherapie en vaginale brachytherapie. (16) (17) 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. (1)

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-intermediarisico, 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-intermediairrisico	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 \geq 60 jaar graad 1 of 2 met diepe (> 50%) myometriuminvasie of graad 3 met oppervlakkige (<50%) myometriuminvasie (PORTEC criteria) (18) in de GOG#99 studie (19) zijn vergelijkbare, doch iets andere criteria geformuleerd leeftijd \geq 70 en 1 van de risicofactoren: <ul style="list-style-type: none"> • diepe invasie • graad 2-3 • lymfangio-invasieve groei of leeftijd \geq 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-intermediairrisico 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 geïnccludeerd, namelijk PORTEC, GOG99, de Noorse trial en een Argentijns onderzoek. (2) (3) (20) (5) (6) (7) In de recentste meta-analyse van Blake et al. (2009) worden tevens de gepoolde resultaten van de ASTEC en EN.5 studies besproken. (2) Zij hebben met behulp van deze recente resultaten de meta-analyse van Kong et al. (2007) ge-updated. (5) (6) 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. (20) (5) (6) 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. (16) (17) 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 brachtherapiegroep.

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. (11) 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). (12) 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). (12) 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 geïnccludeerd: 193 patiënten kregen radiotherapie en 192 patiënten ondergingen CAP chemotherapie bestaande uit een combinatie van cyclofosfamide, doxorubicine en cisplatine. (15) Ruim 60% van de deelnemende patiënten had FIGO stadium IC (61%), 5% stadium IIA, 9% IIB, 13% IIA, <1% IIB en 12% van de 39 patiënten had stadium IIIC endometriumcarcinoom. De patiëntkarakteristieken in beide groepen waren vergelijkbaar. (15) 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% myometriuminvastie. 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% myometriuminvastie) 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 standdaardsamenstelling van adjuvante chemotherapie te bepalen, zoals met anthracycline, taxane of platinum voor intermediair- of hoogrisico endometriumcarcinoom. (15)

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. (13)

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. (3) 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. (14) 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. (9)

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 RCT's 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. (4) (8) (21) De meta-analyse van Martin-Hirsch et al. is tevens samengevat in de evidencetabel. (8) 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. (8) (21)

Zoeken en selecteren

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]
Neoplasm Staging[mesh]
"Surgical staging" [tiab]
"Surgically staged" [tiab]
"Staged surgically" [tiab]
"Staging surgery" [tiab]

Vraag 5.

Interventie:

Neoplasm 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]

Recurrenc*[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 gegradueerd 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 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 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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2009;105:103-104.
- 2 - 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.
- 3 - Deeks E: Local therapy in endometrial cancer: evidence based review. Curr Opin Oncol 2007;19:512-515.
- 4 - 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.
- 5 - 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.
- 6 - 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.
- 7 - 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.
- 8 - 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.
- 9 - Bruner DW, Barsevick A, Tian C, Randall M, Mannel R, Cohn DE, Sorosky J, Spirtos 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.
- 10 - Fujimura H, Kikkawa F, Oguchi H, Nakashima N, Mizutani S: Adjuvant chemotherapy including cisplatin in endometrial carcinoma. Gynecol Obstet Invest 2000;50:127-132.
- 11 - Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, Long HJ, Cella D, Spirtos 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.
- 12 - Kuoppala T, Maenpaa J, Tomas E, Puistola U, Salmi T, Grenman S, Lehtovirta P, Fors M, Luukkaala T, Sipila P. Surgically staged high-risk endometrial cancer: randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemo-radiotherapy. Gynecol Oncol 2008;110:190-195.
- 13 - 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.
- 14 - Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos 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.
- 15 - 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.
- 16 - Nout RA, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Stenfert 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.
- 17 - Nout RA, Smit VTHB, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, van der Steen-Banasik EM, Mens JWM, Slot A, Stenfert 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](#).

18 - 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](#).

19 - Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos 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.

20 - 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](#).

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

22 - 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.

23 - Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesci 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](#).

24 - 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](#).

25 - 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](#).

26 - 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](#).

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

28 - 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](#).

29 - 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](#).

30 - 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](#).

31 - 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](#).

32 - 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](#).

Laaggradig laag-stadium endometriumcarcinoom en wens tot behoud van fertiliteit

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling voor vrouwen met laaggradig laag-stadium endometriumcarcinoom en wens tot behoud van fertiliteit?

Aanbeveling

Gebruik orale progestativa (200 mg medroxyprogesteron) als 1^e keus bij de behandeling van laaggradig en laag-stadium endometrioïd endometriumcarcinoom bij wens tot behoud van uterus.

Overweeg een hormoonhoudend IUD te plaatsen in geval van onvoldoende respons (dat is geen pathologische respons na zes maanden) of te veel bijwerkingen van orale progestativa als behandeling van laaggradig en laag-stadium endometrioïd endometriumcarcinoom en wens tot behoud van de uterus.

Informeer vrouwen die een uterus besparende behandeling overwegen voor laaggradig en laag-stadium endometrioïd endometriumcarcinoom over het risico (tot 40%) op het ontwikkelen van een recidief.

Verwijs patiënten die een uterus besparende behandeling overwegen vanwege laaggradig en laag-stadium endometrioïd endometriumcarcinoom voorafgaand aan de behandeling naar een fertiliteitsarts.

Gebruik bijgevoegde [flowchart](#) (zie bijlagen) als leidraad bij de behandeling en follow-up van vrouwen die een uterus besparende behandeling ondergaan vanwege laaggradig en laag stadium endometrioïd endometriumcarcinoom.

Includeer de patiënten die behandeld worden met een uterus besparende behandeling vanwege laaggradig en laag-stadium endometrioïd endometriumcarcinoom in de internationale registratiestudie.

Overwegingen

De precieze definitie van laaggradig endometriumcarcinoom is lastig: over overgang van graad 1 naar graad 1 endometrioïd endometriumcarcinoom is niet betrouwbaar te maken. Het is daarentegen wel heel duidelijk dat non-endometrioïd endometriumcarcinoom en graad 3 endometrioïd endometriumcarcinoom GEEN laaggradige endometriumcarcinomen zijn. Daarom is de expertgroep van mening dat het voldoende duidelijk is dat er met de term laaggradig endometriumcarcinoom graad 1-2 endometrioïd endometriumcarcinoom wordt bedoeld.

In de heterogene literatuur die beschikbaar was voor deze analyse is de meeste ervaring met orale progestativa. Hierop is ook de richtlijn gebaseerd van de ESMO-ESGO-ESTRO. (1) Er zijn aanwijzingen dat het toevoegen van een progesteron bevattend spiraal additionele werking zou kunnen hebben bij onvoldoende respons op orale progesteron alleen. Een progesteron- bevattend spiraal als monotherapie wordt in studieverband onderzocht en hierover is nog geen aanbeveling te doen. De kans op complete respons

wanneer er na 12 maanden nog geen histologische respons is opgetreden, is verwaarloosbaar en behandeling moet dan worden gestaakt. De minimale behandelduur is zes maanden in het geval van directe respons bij eerste evaluatie na 3 maanden gevolgd door drie maanden consolidatiekuur.

Met betrekking tot de kans op een zwangerschap lijkt er een trend te zijn naar hogere kans op zwangerschap na geassisteerde technieken. Er is echter verdenking op onderrapportage en er is onvoldoende opgesplitst voor specifieke technieken en pre-existente fertiliteitsproblematiek.

De expertgroep wil benadrukken dat het is goed te beseffen en te benadrukken, ook in de communicatie met de patiënt, dat een hysterectomie de standaard behandeling is. Omdat het aantal patiënten dat zal besluiten tot fertiliteitbesparende behandeling van laaggradig en laag stadium endometriumcarcinoom zeer beperkt is is de expertgroep van mening dat patiënten zouden moeten worden geïncludeerd in de (internationale) registratiestudie (info: m.d.vangent@amsterdamumc.nl / c.d.de_kroon@lumc.nl).

Onderbouwing

Achtergrond

De standaardbehandeling voor laag-stadium endometriumcarcinoom is een hysterectomie met adnexextirpatie. Bij premenopauzale vrouwen kan overwogen worden om de ovaria in situ te laten. De beschikbare studies laten bij laag-stadium endometrioid endometriumcarcinoom geen impact op prognose zien bij in situ laten van de ovaria.

Een alternatief voor de standaardbehandeling, ten einde de uterus te kunnen behouden, is een behandeling met hormonale therapie. Dit is een internationaal geaccepteerd alternatief in het geval van kinderwens bij een patiënt in de fertile levensfase (Colombo 2016).

Conclusies

zeer laag GRADE	<p>Voor patiënten met laaggradig laag-stadium endometriumcarcinoom is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat er voor respons op therapie geen verschil is tussen oraal progesteron versus progesteronhoudend IUD.</p> <p><i>Bronnen: Baker, 2012; Gallos, 2012; Qin, 2016; Wei, 2017; Zhang, 2017; Fan, 2018</i></p>
zeer laag GRADE	<p>Voor patiënten met laaggradig laag-stadium endometriumcarcinoom is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat de kans op respons op progesterontherapie 72-87% is en dat de kans op recidief ziekte tussen de 11 en 41% is.</p> <p><i>Bronnen: Baker, 2012; Gallos, 2012; Qin, 2016; Wei, 2017; Zhang, 2017; Fan, 2018</i></p>

zeer laag GRADE	Voor patiënten met laaggradig laag-stadium endometriumcarcinoom is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat de respons op behandeling met de combinatie oraal progesteron + progesteronhoudend IUD beter is in vergelijking met alleen orale progestativa of alleen progesteronhoudend IUD. <i>Bronnen: Wei, 2017; Fan, 2018</i>
zeer laag GRADE	Voor de duur van therapie is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat de gemiddelde tijd tot respons zes maanden is en dat de gemiddelde tijd tot recidief ziekte 24 maanden is. <i>Bronnen: Baker, 2012; Qin, 2016; Fan, 2018</i>
zeer laag GRADE	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat de kans op een zwangerschap tussen de 18 en 73% ligt en dat de kans op zwangerschap groter is na geassisteerde technieken dan na spontane conceptie. Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat de kans op een levend geborene 35% is. <i>Bronnen: Baker, 2012; Gallos, 2012; Qin, 2016; Wei, 2017; Zhang, 2017; Fan, 2018</i>
zeer laag GRADE	Voor de bijwerkingen is er onvoldoende bewijs voor een aanbeveling. <i>Bronnen: geen</i>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Gallos 2012

In de meta-analyse van Gallos et al. zijn 34 observationele studies geïnccludeerd en wordt respons, progressie en levend geboren kinderen beschreven van vrouwen met vroeg stadium endometriumcarcinoom (n=408) en atypische complexe hyperplasie(n=151) die zijn behandeld met hormonale therapie.

Baker 2012

In de meta-analyse van Baker et al. zijn 11 studies geïnccludeerd die respons hebben gerapporteerd bij vrouwen (n=102) die werden behandeld met orale progestativa voor vroeg stadium endometriumcarcinoom en daarnaast werd één studie geïnccludeerd waarbij vrouwen werden behandeld met intra-uteriene progestativa (n=22). Er werd gekeken naar complete pathologische respons, tijd tot respons en tijd tot recidief.

Qin 2016

In de meta-analyse van Qin et al. werden 445 patiënten met een vroeg stadium endometriumcarcinoom geanalyseerd die behandeld werden met verschillende doseringen van orale progestativa. Er werd gekeken naar respons, kans op recidief en mediane duur van behandeling.

Daarnaast werd gekeken naar tijd tot bereiken recidief en de kans op zwangerschap en de invloed van geassisteerde technieken.

Wei 2017

In de meta-analyse van Wei et al. zijn de verschillende behandelcombinaties voor hormonale therapie onderzocht bij totaal 1.038 vrouwen met vroeg stadium endometriumcarcinoom/ atypische complexe hyperplasie. Er werd gekeken naar het verschil in respons en zwangerschapskansen tussen orale progestativa en behandeling met intra-uteriene progestativa.

Zhang 2017

In de meta-analyse van Zhang et al. zijn 28 studies geïnccludeerd die respons en progressie van 1.038 vrouwen met vroeg stadium endometriumcarcinoom en atypische complexe hyperplasie beschrijven die zijn behandeld met hormonale therapie. Daarbij werd de toegevoegde waarde van hysteroscopische resectie onderzocht.

Fan Z 2018

In de meta-analyse van Fan wordt naar drie verschillende behandelmethoden gekeken, te weten: orale progestativa alleen (16 studies) ; resectie van de afwijking gevolgd door orale progestativa (zes studies); en progesteron bevattend IUD gecombineerd met orale progesteron danwel GnRH analogen.

De resultaten zijn opgesplitst per studievraag. Wederom kijken ze naar respons, tijd tot respons, recidiefkans en kans op zwangerschap, met en onder hulp van geassisteerde technieken.

Samenvatting resultaten

Kans op respons: oraal vs intra-uterien vs combinatie

Voor deze analyse zijn de zes meta-analyses meegenomen die alle vergelijkbare resultaten laten zien met een responskans op hormonale therapie bij laaggradig endometriumcarcinoom van 72-89%. De hoogste respons werd gezien bij gebruik van combinatie van orale en intra-uteriene progestativa.

Echter deze combinatiebehandeling werd in slechts in twee studies met respectievelijk 59 en 90 patiënten toegepast en vergeleken met 512 en 529 patiënten waarbij orale of intra-uteriene progestativa werd toegediend (Wei 2017; Fan 2018). Er werden geen verschillen gezien in orale versus intra-uteriene toediening van progestativa, noch in de verschillende orale doseringen (200-600 mg).

Wel dient opgemerkt te worden dat de meerderheid (78%) werd behandeld met orale progestativa.

Kans op respons: hysteroscopische resectie

Hoewel slechts in beperkte groep onderzocht (n = 175 exclusief patiënten uit studie van Zhang, gezien het ontbreken van aantallen) leidde hysteroscopische resectie voorafgaand aan start van hormonale therapie tot de allerhoogste respons: 72% , 98% en 89% (Baker 2012, Zhang 2017, Fan 2018). Hierbij moet worden aangemerkt dat hysteroscopische resectie van een afwijking voor start van de therapie gezien wordt als standaardbehandeling en mogelijk daardoor wordt onder gerapporteerd.

Kans op recidief

De kans op recidief varieert tussen de 11% en 41 % waarbij het zwaartepunt meer bij de 41% ligt (Gallos 2012, Baker 2012, Qin 2016, Wei 2017, Zhang 2017, Fan 2018). De lange-termijn-overleving is vergelijkbaar

met patiënten die direct een hysterectomie ondergaan waarbij onderrapportage zou kunnen leiden tot bias. Er zijn slechts enkele casus beschreven van progressie van ziekte en de patiënten die zijn overleden hadden progressie onder behandeling en/of simultaan ovariumcarcinoom (Baker 2012, n = 6).

Tijd tot respons

In drie van de zes meta-analyses werd gekeken naar tijd tot complete respons en tijd tot ontwikkelen recidief. Zij tonen een mediane tijd tot respons tussen de 4,8 en 5,9 maanden met een mediane tijd tot recidief van 20 tot 35 maanden. De maximale duur tot respons is voor de drie studies van Baker, Qin en Fan respectievelijk: 12, 18 en 17 maanden.

Baker 2012 berekende een gemiddelde tijd tot recidief na respons van 27 maanden met een range tussen de 4 maanden en 7 jaar (Baker 2012, Qin 2016, Fan 2018).

Bijwerkingen

De bijwerkingen van therapie werden in geen van de beschikbare systematic reviews gerapporteerd. In recente Cochrane review werden de meest belangrijke bijwerkingen van orale versus intra-uteriene toediening van progestagenen bij de behandeling van atypische hyperplasie van het endometrium wel gerapporteerd (n=153): misselijkheid (37%) en vaginaal bloedverlies (78%). Hoewel er iets vaker vaginaal bloedverlies werd gerapporteerd bij gebruik van intra-uteriene progestativa, was de kwaliteit van de studie laag. Er werden geen andere bijwerkingen gerapporteerd (Luo 2018).

Kans op een levend geboren kind

De kans op een levend geboren kind is significant hoger bij geassisteerde voortplanting dan de spontane kans, respectievelijk 39,4% versus 14,9% (Gallos 2012). Een nog groter verschil werd gezien in de meta-analyse van Fan: 72,7% na ART en 39% na spontane conceptie.

Verder waren er lagere zwangerschapskansen bij gebruik van intra-uteriene progestativa (18%) vergeleken met orale toediening (34%) (Wei 2017). Een terugkerend gegeven is dat slechts een deel van de responders uiteindelijk tracht zwanger te worden, wat een bekend fenomeen is in fertiliteit sparende behandeling bij oncologie maar dit kan gedeeltelijk ook het gevolg zijn van onderrapportage.

Bewijskracht van de literatuur

Gezien het feit dat alleen observationele studies zijn geïncludeerd in alle systematische reviews was de bewijskracht bij aanvang laag. De bewijskracht voor respons op therapie; de optimale duur van behandeling en kans op zwangerschap is met 1 niveau verlaagd tot zeer laag gezien de mogelijke risk of bias (zie risk-of-bias-tabel).

De bewijskracht voor toxiciteit kon niet worden gedefinieerd gezien het feit dat dit niet uit de systematische reviews naar voren kwam.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: Wat is de optimale dosering en toediening van hormonale therapie voor de behandeling van vrouwen met endometriumcarcinoom en de wens tot behoud van fertiliteit?

- P** Patiënten met laaggradig laag-stadium endometriumcarcinoom en wens tot behoud fertiliteit
- I** Progesteronhoudend spiraal of combinatietherapie (oraal + progesteronhoudend spiraal)
- C** Orale progestativa
- O** Kans en duur tot complete remissie, kans op levend geborene, bijwerkingen

- P** Patiënten met laaggradig laag-stadium endometriumcarcinoom en wens tot behoud fertiliteit
- I** Onbeperkte behandelduur
- C** Maximaal 12 maanden behandelduur zonder tweemaal negatieve PA
- O** Kans en duur tot complete remissie, zwangerschapskans en kans op levendgeborene

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte zowel de effectiviteit gedefinieerd als complete remissie als de duur van behandeling als cruciale uitkomstmaat voor de besluitvorming. Daarnaast werd de kans op levend geboren kinderen als belangrijke uitkomstmaat meegenomen, gezien het feit dat kinderwens de drijfveer is voor een oncologische fertiliteit sparende behandeling. De werkgroep definieerde niet 'a priori' de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities, dit mede gezien het ontbreken van gerandomiseerde studies.

Respons op therapie

De werkgroep definieerde zowel de kans (%) op respons, de duur (maanden) tot respons als de duur tot recidief (maanden) als belangrijke uitkomstmaat.

Totale overleving

Gezien het feit dat hormonale therapie voor endometriumcarcinoom wordt beschouwd als een tijdelijke behandeling om de kinderwens te vervullen werd de totale overleving niet meegenomen als uitkomstmaat.

Toxiciteit

Hoewel de bijwerkingen van orale versus intra-uterien hormonale therapie als belangrijke toevoeging wordt beschouwd, is dit zeer beperkt onderzocht en daarmee niet meegenomen in de uitkomstmaat.

Zwangerschap en levend geboren kinderen

De fertiliteitsresultaten worden in de literatuur verschillend gerapporteerd te weten als *'pregnancy rate'*: kans op zwangerschap bij patiënten die complete respons hebben bereikt; en *'life birth rate'*: kans op levend geborene bij patiënten met complete respons.

Zoeken en selecteren (Methode)

Er is breed gezocht in de bekende databases (Cochrane Library, Pubmed, EMBASE en Web of Science). De zoekstrategie werd aangepast aan de betreffende database. In onderstaande verantwoording staat de zoekstrategie zoals die is gebruikt voor Pubmed. De literatuursearch vond plaats op 10 januari 2019 en leverde 612 treffers op.

Vervolgens zijn daar de volgende filters op toegepast: gepubliceerd in de laatste 10 jaar, Nederlands- of Engelstalig. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: endometriumcarcinoom, hormonale therapie, fertiliteit sparend, laaggradig, laag stadium, Case- reports met aantallen onder de 20 werden geëxcludeerd, evenals studies welke alleen achtergrondinformatie verschaften. Er werden 136

artikelen geselecteerd voor selectie op titel en abstract. Deze zijn door twee personen onafhankelijk van elkaar beoordeeld. Van deze 136 papers bleken acht systematische reviews te zijn, hiervan zijn er twee geëxcludeerd vanwege evident slechtere methodologische kwaliteit. Uiteindelijk vormen zes systematische reviews de basis voor de beantwoording van de uitgangsvragen.

Resultaten

Zes systematische reviews/meta-analyses zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencietabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-11-2021

Laatst geautoriseerd : 12-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Baker J, Obermair A, Gebiski V, Janda M. Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2012;125(1):263-70.
- 2 - Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO- ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(1):2-30.
- 3 - Fan Z, Li H, Hu R, Liu Y, Liu X, Gu L. Fertility-Preserving Treatment in Young Women With Grade 1 Presumed Stage IA Endometrial Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(2):385-93.
- 4 - Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(4):266 e1-12.
- 5 - Luo L, Luo B, Zheng Y, Zhang H, Li J, Sidell N. Oral and intrauterine progestogens for atypical endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12:CD009458.
- 6 - Qin Y, Yu Z, Yang J, Cao D, Yu M, Wang Y, et al. Oral Progestin Treatment for Early-Stage Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(6):1081-91.
- 7 - Wei J, Zhang W, Feng L, Gao W. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(37):e8034.
- 8 - Zhang Q, Qi G, Kanis MJ, Dong R, Cui B, Yang X, et al. Comparison among fertility-sparing therapies for well differentiated early-stage endometrial carcinoma and complex atypical hyperplasia. *Oncotarget*. 2017;8(34):57642-53.

Behandeling metastasen op afstand bij endometriumcarcinoom

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de gewenste submodule.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-11-2021

Laatst geautoriseerd : 12-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Palliatieve hormonale behandeling bij endometriumcarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van hormoontherapie als palliatieve behandeling van vrouwen met gemetastaseerd en gerediveerd endometriumcarcinoom?

Aanbeveling

Overweeg, zeker bij PR+ tumoren, laag gedoseerd medroxyprogesteron (200 mg/dag) of megestrol-acetaat (160mg/dag) als 1e lijns hormoontherapie in het kader van de palliatieve behandeling van vrouwen met FIGO III /IV of gerediveerd endometriumcarcinoom.

Overweeg tamoxifen als 2e lijns hormoontherapie in het kader van palliatieve behandeling van vrouwen met FIGO III/IV of gerediveerd endometriumcarcinoom, met name na een eerdere respons op progestativa.

Overweeg, in geval een recidief endometriumcarcinoom, voor de start van de hormonale therapie een biopsie te nemen van het recidief om, aan de hand van de PR/ER status de kans op respons beter in te kunnen schatten.

Overwegingen

Er is een beperkt aantal RCT's verricht naar de precieze waarde van hormoontherapie in de palliatieve behandeling van endometriumcarcinoom. De beschikbare studies hebben elk een ander design, andere interventiearmen en/of andere controle armen waardoor onderlinge vergelijking niet mogelijk is. Er zijn geen studies geïnccludeerd die hormoontherapie met chemotherapie vergelijken of hormoontherapie met 'best supportive care' vergelijken.

De respons kans op hormonale therapie varieert tussen 25% en 32.4% (Thigpen 1999, Pautier 2017, van Weelden 2019). Niet-gerandomiseerde fase 2 studies (die omdat er RCT's zijn, niet zijn meegenomen in de literatuurstudie) laten een vergelijkbare kans op respons zien (Lentz, 1996, Whitney 2004, van Weelden 2019). Aanvullend stabiliseert bij 20-30% van de behandelde patiënten de tumoromvang tijdens de hormoonbehandeling (Lentz 1996 en Pautier 2017). Een studie rapporteert zelfs een stabilisatie of respons in 85% van de behandelde vrouwen (Altman 2012). Waarschijnlijk is het effect van hormonale therapie afhankelijk van de behandelde populatie. Vrouwen met laaggradige tumoren en/of tumoren die ER en PR tot expressie brengen hebben de grootste kans op respons. Voor PR positieve tumoren is de responskans rond 40%, bij PR negatieve tumoren is de kans op respons <10% (Ethier, 2017). De PR status in de metastasen verschilt frequent van die van de primaire tumor en daarom wordt aanbevolen om, waar mogelijk, een biopsie af te nemen voorafgaand aan hormonale behandeling (Tangen, 2014).

De internationale ESMO-ESGO-ESTRO consensus-based richtlijn beschouwt de behandeling met progestativa (medroxyprogesteronacetaat of megestrol-acetaat) als 1^e lijns hormoontherapie voor vrouwen in een palliatieve setting (Colombo 2016). Indien er progressie is onder 1^e lijns hormoontherapie kan, zeker als de responsduur relatief lang is geweest, 2^e lijns hormoonbehandeling worden overwogen (Colombo 2016). De behandeling met tamoxifen als 2^e lijns behandeling heeft de voorkeur boven aromatase remmers vanwege de

geringe bijwerkingen en de redelijke effectiviteit (van Weelden 2019). De bijwerkingen en toxiciteit van tamoxifen en aromatase remmers hormoonbehandeling wordt over het algemeen als mild beschouwd (graad 3 en 4 toxiciteit beperkt (3-8%) en met name misselijkheid en trombo-embolieën), hoewel die niet op grote schaal is onderzocht bij vrouwen met FIGO III/IV en recidief endometriumcarcinoom (van Weelden 2019). Van de grote studies bij borstkanker is bekend dat aromatase remmers leiden tot meer bijwerkingen dan tamoxifen, maar dit gaat over langdurig gebruik terwijl dat bij vrouwen met FIGO III/IV en recidief endometriumcarcinoom vaak om relatief kortdurend gebruik zal gaan (Amir 2011).

Onderbouwing

Achtergrond

In het kader van de palliatieve behandeling van gemetastaseerd en/of gerecidiveerd endometriumcarcinoom zijn de behandelmogelijkheden beperkt: hormonale therapie en chemotherapie zijn de meest gebruikte behandelmogelijkheden. Chirurgie en radiotherapie kunnen worden toegepast ten behoeve van lokale (vaginatop) controle en het verminderen van klachten zoals bloedverlies. Chemotherapie heeft een responskans van ongeveer 50%, maar geeft ook (ernstige) bijwerkingen in ten minste 50% van de behandelde vrouwen (Miller 2020). In deze studie van Miller maakt bijvoorbeeld 69% van de patiënten de geplande cycli af, 50% van de behandelde patiënten heeft 1 of meer graad 3-5 bijwerkingen en ruim 20% van de patiënten ontwikkeld neuropathie (Miller, 2020). Bovendien zijn patiënten met gemetastaseerd endometriumcarcinoom vaak relatief oud met veel co-morbiditeit waardoor chemotherapie niet van voordeel is of niet mogelijk is (Kitchener 2008).

Endometriumcarcinoom, zeker het endometrioid histotype, brengt vaak hormoonreceptoren tot expressie en wordt daarmee beschouwd als hormoon gevoelig (Lee 2017). Hormoontherapie wordt toegepast bij het endometriumcarcinoom sinds de jaren 50, met name in de vorm van progestagenen, tamoxifen en aromatase remmers. Hormoontherapie wordt ook gebruikt in het kader van fertiliteitsparende behandeling bij vroeg stadium endometrioid endometriumcarcinoom met goede response en weinig bijwerkingen (Baker 2012). Ook voor vrouwen met een gemetastaseerd endometriumcarcinoom is hormoonbehandeling werkzaam (Lentz 1996, Whitney 2004). De effectiviteit lijkt het grootst bij vrouwen met tumoren die oestrogeen (ER) en progesteron receptor (PR) tot expressie brengen: voor PR positieve tumoren is de responskans rond 40%, bij PR negatieve tumoren <10% (Ethier, 2017).

Conclusies

Progressie vrije overleving

Lage GRADE	<p>Hormoonbehandeling met megestrolacetaat bij vrouwen met FIGO stadium III/IV of gerecidiveerd endometrium carcinoom die een palliatieve behandeling ondergaan heeft een niet significante verbetering van de progressie vrije overleving in vergelijking met de behandeling met irosustat (Mediane PFS 40.1 week (16.3-64.0) vs 16.1 week (9.0-31.4) (p = NS).</p> <p><i>Bron: Pautier 2017</i></p>
-------------------	---

Matige GRADE	<p>Lage dosis MPA (200 mg/dag) leidt bij vrouwen met FIGO stadium III/IV of gerecidiveerd endometriumcarcinoom die een palliatieve behandeling ondergaan, op basis van een studie van matige kwaliteit, tot betere progressie vrije overleving dan hoge dosis MPA (1000 mg/dag) (RR 1.35; 95%BI: 1.07-1.71).</p> <p><i>Bron:Thigpen 1999</i></p>
---------------------	--

Responskans

Lage GRADE	<p>Er is geen verschil in responskans tussen de verschillende hormoonbehandelingen bij vrouwen met FIGO stadium III/IV of gerecidiveerd endometriumcarcinoom die een palliatieve behandeling ondergaan <i>Bronnen:Redina 1984, Pandya 2001</i></p> <p>Hormoonbehandeling in combinatie met chemotherapie (CAF-schema: cyclofosfamide, adriamycine + 5-FU)) geeft een betere respons kans in vergelijking met chemotherapie alleen bij vrouwen met FIGO stadium III/IV of gerecidiveerd endometriumcarcinoom die een palliatieve behandeling ondergaan (43% vs 15%) ($p < 0.05$) <i>Bron:Ayoub 1988</i></p> <p>Hormoonbehandeling met megestrolacetaat bij vrouwen met FIGO stadium III/IV of gerecidiveerd endometrium carcinoom die een palliatieve behandeling ondergaan heeft een niet significant betere respons kans in vergelijking met de behandeling met irosustat (responskans 35.3% 8,6%) ($p = \text{NS}$). <i>Bron:Pautier 2017</i></p>
-------------------	--

Matige GRADE	<p>Lage dosis MPA (200 mg/dag) leidt bij vrouwen met FIGO stadium III/IV of gerecidiveerd endometriumcarcinoom die een palliatieve behandeling ondergaan tot een niet significant hogere respons kans dan hoge dosis MPA (1000 mg/dag) (25% vs 15%) ($p = 0,61$). <i>Bron:Thigpen 1999</i></p>
---------------------	---

Bijwerkingen

Lage GRADE	<p>Hormoonbehandeling met megestrolacetaat leidt, bij vrouwen met FIGO stadium III/ IV of gerecidiveerd endometriumcarcinoom die een palliatieve behandeling ondergaan, tot (niet significant) minder bijwerkingen dan irosustat (RR 1.58, 0.93-2,67). <i>Bron:Pautier 2017</i></p>
-------------------	---

Matige GRADE	<p>Er is geen verschil in ernstige bijwerkingen tussen hoge dosis MPA (1000mg) en lage dosis MPA (200mg) bij vrouwen met FIGO stadium III/ IV of gerecidiveerd endometriumcarcinoom die een palliatieve behandeling ondergaan. <i>Bron:Thigpen 1999.</i></p>
---------------------	--

Overleving

Lage GRADE	<p>Er is geen verschil in overleving voor vrouwen met FIGO stadium III-IV of gerecidiveerd endometriumcarcinoom die een palliatieve behandeling ondergaan tussen verschillende typen hormoonbehandeling (RR 1.00, 95%BI: 0.77-1.29): hormoonbehandeling en hormoonbehandeling gecombineerd met chemotherapie (RR 1.03, 95%BI: 0.87-1.22): en single agent hormoonbehandeling en gecombineerde hormoonbehandeling (RR 0.80, 95%BI: 0.48-1.33). In geen van de studies is specifiek gekeken naar invloed van hormoontherapie op de subgroep met laaggradige, ER/PR positieve tumoren</p> <p><i>Bronnen: Rendina 1984, Pandya 2001, Ayoub 1988</i></p>
Matige GRADE	<p>Lage dosis MPA (200 mg/dag) leidt bij vrouwen met FIGO III/IV of gerecidiveerd endometriumcarcinoom die een palliatieve behandeling ondergaan tot betere overleving dan hoge dosis MPA (1000 mg/dag) (RR 1.31; 95%BI: 1.04-1.66).</p> <p><i>Bron: Thigpen 1999</i></p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

In totaal zijn 5 RCT's betrokken in de literatuur analyse. De studies zijn klein (n = 43 tot 299). Geen van de studies maakt een directe vergelijking tussen hormoontherapie en chemotherapie, geen enkele van de geïnccludeerde studies had dezelfde interventie arm. Er zijn dus geen meta-analyses verricht. Eén studie vergeleek hormoontherapie met een combinatie van hormoontherapie en chemotherapie (n = 43, Ayoub 1988 waarbij de chemotherapie die gebruikt wordt overigens niet de huidige standaard is die in Nederland wordt toegepast), 1 studie vergeleek de combinatie van megestrol-acetaat + tamoxifen met alleen megestrol-acetaat (n = 62, Pandya 2001), 1 studie vergeleek tamoxifen met medroxyprogesteron (MPA) (n = 93, Rendina 1984), 1 studie vergeleek hoge dosis met lage dosis MPA (1000 mg/d vs 200 mg/d, n = 299, Thigpen 1999) en de laatste studie vergelijkt irosustat (een steroidsulfatase remmer) met megestrol-acetaat (n = 71, Pautier 2017, irosustat is overigens is op het moment van verschijnen van deze module overigens niet verkrijgbaar in Nederland. Voor meer details wordt verwezen naar de evidence tabellen.

Resultaten

Progressie-vrije overleving

Lage dosering MPA (200mg/dag) geeft een significant betere progressie-vrije overleving vergeleken met hoge dosering MPA (RR 1.35; 95%BI: 1.07-1.71) (Thigpen, 1999). Hormonale behandeling met megestrol-acetaat geeft een betere progressie-vrije overleving na 6 maanden in vergelijking met irosustat, hoewel dit verschil niet significant is (36.1% vs 54.1% van de patiënten geen progressie of overlijden na 6 maanden) (Pautier 2017).

Responskans

Het percentage vrouwen met een complete of partiële respons op lage dosering progestagenen (MPA 200mg/dag) was hoger dan de respons op hoge dosering (MPA 1000mg/dag) (200mg: 25%, 1000mg 15%, RR 0.61) (Thigpen, 1999). In deze studie werd niet gestratificeerd voor histologische gradering en ER/PR status

tussen de twee groepen. Jonge leeftijd, laaggradige tumoren en positieve oestrogeen en progesteron receptor expressie waren in deze studie geassocieerd met respons. De responskans op verschillende hormoonbehandelingen verschilt niet (MPA: 56.2%, tamoxifen: 53.4% (Rendina, 1984); megestrol-acetaat 20%, tamoxifen & megestrol-acetaat 19% (Pandya, 2001)). De responskans op gecombineerde chemotherapie en hormonale therapie is beter vergeleken met alleen chemotherapie (43% vs 15%, $p < 0.05$) (Ayoub 1988). De responskans op megestrol-acetaat bij vrouwen met een oestrogeen receptor positieve tumor is hoger vergeleken bij irosustat (megestrol: 32.4%, irosustat 8.3%).

Bijwerkingen

Het gebruik van irosustat leidt vaker tot bijwerkingen dan megestrol-acetaat (55,6 vs 37,1%). Bij megestrol-acetaat had 28,6% van de patiënten matig/milde bijwerkingen (droge huid, opvliegers, gastro-intestinale klachten) en 8,6% ernstige bijwerkingen (longembolieën en hyperglycaemie) (Pautier 2017). Ongeacht de dosis MPA werd bij 8,8% van de patiënten grotendeels graad 1/2 bijwerkingen gevonden: thromboflebitis (5%), oedeemvorming (2,4%) en longembolieën (1,4%) (Thigpen 1999).

Overleving

Er is geen verschil in overleving tussen verschillende hormoonbehandelingen (MPA vs tamoxifen: RR 1.00 (95%BI: 0.77-1.29) en megestrol vs megestrol + tamoxifen; RR 1.03 (95%BI: 0.87-1.22)) (Rendina 1984, Pandya 2001). Er is geen verschil in overleving tussen chemotherapie en gecombineerde chemotherapie met hormoontherapie (RR 0.80 (95%BI: 0.48-1.33), Ayoub 1988). Lage dosis MPA (200 mg) geeft significant betere overleving in vergelijking met hoge dosis (1000mg) MPA (RR 1.31; 95%BI: 1.04-1.66) (Thigpen 1999).

Dosis

Lage dosis MPA (200 mg) is effectiever dan hoge dosis (1000mg) MPA wat betreft overleving, progressie-vrije overleving, respons kans en toxiciteit (Thigpen 1999).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur is voor alle uitkomstmaten met 1 niveau verlaagd vanwege risico op bias (geen van de studies had laag risico op bias). Voor de uitkomstmaten overleving, progressie-vrije overleving, repons kans en toxiciteit werd de bewijskracht met nog een niveau verlaagd vanwege imprecisie op basis van de brede betrouwbaarheidsintervallen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

P Vrouwen die een palliatieve behandeling ondergaan vanwege gemetastaseerd (FIGO stadium III/IV) of gerecidiveerd endometriumcarcinoom

I Hormonale behandeling (progestativa, aromatase remmers, GnRH-analogen, selectieve oestrogeen receptor modulators, synthetische steroïderivaten of een combinatie)

C geen behandeling, andere behandelingen / combinaties van behandelingen of andere dosis hormoontherapie

O Overleving, progressie-vrije overleving, responskans, bijwerkingen en dosis.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte progressie-vrije overleving, respons kans en bijwerkingen voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten en overleving en dosis voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. De werkgroep definieerde een significant verschil van 10% als een klinisch relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

De leden van de expertgroep waren op de hoogte van een Cochrane review met dezelfde PICO (Kokka 2010). Deze Cochrane review is gebruikt als uitgangspunt voor de literatuur studie. Twee studies die wel zijn geïnccludeerd in de Cochrane review van Kokka zijn geëxcludeerd voor de literatuur analyse omdat die studies bij nadere analyse niet voldoen aan de PICO. In 1 studie werd in beide armen een gecombineerde behandeling gegeven (Stolyarova 2001). In een andere studie werd hormoontherapie gegeven als adjuvante hormoontherapie bij in opzet curatieve behandeling (Urbanski 1993).

De search van de Cochrane review (t/m 30 april 2009) is ge-update tot en met 1 oktober 2020. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. Deze literatuurzoekactie (Medline, Embase en CENTRAL) leverde 4803 unieke treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: FIGO stadium III/IV of gerecidiveerd endometriumcarcinoom, RCT en hormoonbehandeling als interventie. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 24 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden 23 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording). Eén studie werd definitief aanvullend op studies van de Cochrane review van Kokka geselecteerd voor de literatuuranalyse (Ayoub 1988, Pandya 2001, Rendina 1984, Thigpen 1999 en Pautier 2017).

Resultaten

Vijf onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-11-2021

Laatst geautoriseerd : 12-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

1 - Altman AD, Thompson J, Nelson G, Chu P, Nation J, Ghatage P. Use of aromatase inhibitors as first- and second-line medical therapy in patients with endometrial adenocarcinoma: a retrospective study. J Obstet Gynaecol Can. 2012 Jul;34(7):664-72. doi: 10.1016/s1701-2163(16)35320-8. PMID: 22742486.

- 2 - Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Sep 7;103(17):1299-309. doi: 10.1093/jnci/djr242. Epub 2011 Jul 9. PMID: 21743022.
- 3 - Baker J, Obermair A, Gebiski V, Janda M. Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2012;125(1):263-70.
- 4 - Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* (2016) 26:2–30.
- 5 - Ethier J-L, Desautels D.N>, Amir, E, Mackay H. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.07.002>
- 6 - Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 May 15;2014(5).
- 7 - Kitchener HC. Survival from endometrial cancer in England and Wales up to 2001. *British Journal of Cancer* 2008;99(Suppl 1):S68-9.
- 8 - Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Dec 8;(12).
- 9 - Lee, Yeh C.; Lheureux, Stephanie; Oza, Amit M. Treatment strategies for endometrial cancer: current practice and perspective, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*: February 2017 - Volume 29 - Issue 1 - p 47-58.
- 10 - Lentz, S.S., Brady F.J, Major F.J., Reid G.C. and Soper, J.T. High-Dose Megestrol Acetate in Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* (1996) 14:357-361.
- 11 - Miller D, Virginia L. Filiaci VL, Robert S. Mannel RS et al: Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209) *J Clin Oncol* (2020) 38:33, 3841-3850
- 12 - Pautier P, Vergote I, Joly F, Melichar B, Kutarska E, Hall G, Lisyanskaya A, Reed N, Oaknin A, Ostapenko V, Zvirbulė Z, Chetaille E, Geniaux A, Shoaib M, Green JA. A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Irosustat Versus Megestrol Acetate in Advanced Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017 Feb;27(2):258-266.
- 13 - Tangen I.L., Werner H.M.J., Berg A., Halle M.K. Kusonmano K., Trovik J., Hoivik E.A., Mills, G.B. Krakstad C., Salvesen H.B>, Loss of progesterone receptor links to high proliferation and increases from primary to metastatic endometrial cancer lesions *European Journal of Cancer* 50 (2014) 3003–3010
- 14 - van Weelden WJ, Massuger LFAG; ENITEC, Pijnenborg JMA, Romano A. Anti-estrogen Treatment in Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Front Oncol.* 2019 May 7;9:359. doi: 10.3389/fonc.2019.00359. PMID: 31134155; PMCID: PMC6513972.
- 15 - Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, Lentz SS, Sorosky J, Armstrong DK. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 2004;92(1):4-9.

Endometriumcarcinoom - Lokaal / locoregionaal recidief

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de gewenste submodule.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Endometriumcarcinoom - Lokaal - Medisch technisch

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 grootst 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 module Systemische therapie) een goed alternatief.

Bij matig of slecht gedifferentieerde tumoren zonder positieve receptoren kan ter palliatie chemotherapie (zie module 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Endometriumcarcinoom - Lokaal -Verpleegkundige en ondersteunende zorg

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 aanverwant).

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"

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Endometriumcarcinoom - Lokaal -Voorlichting en communicatie

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat de voorlichting en communicatie bij patiënten met recidief endometriumcarcinoom?

Aanbeveling

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.

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Endometriumcarcinoom - Lokaal - Continuïteit van zorg

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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Endometriumcarcinoom - Lokaal - Spreiding en concentratie, infrastructuur

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 module 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Endometriumcarcinoom - Init behandeling - Verpleegkundige en ondersteunende zorg

Uitgangsvraag

Wat zijn de mogelijkheden ten aanzien van verpleegkundige- en ondersteunende zorg bij patiënten met (verdenking mop) endometriumcarcinoom?

Aanbeveling

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 aanverwant).

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).

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Endometriumcarcinoom - Diagnostiek - Voorlichting en communicatie

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat de voorlichting en communicatie voor patiënten met (verdenking op) endometriumcarcinoom?

Aanbeveling

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 aanverwant Stichting Olijf)

- 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 aanverwant Lynch)

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

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Endometriumcarcinoom - Init behandeling - Spreiding en concentratie

Uitgangsvraag

Wat is de invloed van de behandeling van endometriumcarcinoom in een (niet) gespecialiseerd centrum op de (ziektevrije) overleving?

Wat is de invloed van de behandeling van endometriumcarcinoom in een (niet-)gespecialiseerd centrum op de kwaliteit van leven?

Aanbeveling

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.

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.

Onderbouwing

Conclusies

<u>Niveau 3</u>	<p>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.</p> <p>Niveau 3 [Crawford SC, 2002] (1)</p>
-----------------	---

Samenvatting literatuur

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. (1) 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. 1) 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. (1)

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.

Zoeken en selecteren

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]
Neoplasm Staging[mesh]
"Surgical staging" [tiab]
"Surgically staged" [tiab]
"Staged surgically" [tiab]
"Staging surgery" [tiab]

Vraag 5.

Interventie:

Neoplasm 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]

Recurrenc*[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 gegradueerd 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 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 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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - 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 omission 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.

Endometriumcarcinoom - Pathologie resectiepreparaat en verslag

Uitgangsvraag

Wat zijn de verplichte- en de optionele items pathologieverslag resectiepreparaat endometriumcarcinoom?

Aanbeveling

Voor uitgebreidere omschrijving zie onderbouwing.

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
- Ingroei in de endocervix
- 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 lymfkliermetastasen

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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 endometrioïde type is de meest frequente vorm (85%). Varianten van het endometrioïde carcinoom zijn het endometrioïde carcinoom met squameuze metaplasie (adenoacanthoom is een verouderde term), villoglandulair endometrioïd adenocarcinoom, secretoir endometrioïd adenocarcinoom en ciliair endometrioïd 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 endometrioïd 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. (1) 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 aanwezigheid 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. (1) 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. (2)
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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - 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.

2 - 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.

Endometriumcarcinoom - Nacontrole en nazorg

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de gewenste submodule.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Endometriumcarcinoom - Nacontrole -Follow-up controles

Uitgangsvraag

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?

Waaruit moeten de follow-up controles bestaan bij patiënten die endometriumcarcinoom hebben (gehad)?

Wat is de juiste frequentie van follow-up controles bij patiënten die endometriumcarcinoom hebben (gehad)?

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

Aanbeveling

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.

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.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	<p>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.</p> <p>Blake et al. 2009, Creutzberg et al . 2000, Keys et al. 2004 (4) (5) (6)</p>
Niveau 2	<p>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.</p> <p>Fung-Kee-Fung et al. 2006, Kew et al . 2005 (1) (2)</p>
Niveau 3-4	<p>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.</p> <p>Fung-Kee-Fung et al. 2006, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2005 (1) (3)</p>

Samenvatting literatuur

Er zijn twee systematische reviews over follow-up die enigszins antwoord op de vraag geven. (1) (2) Daarnaast is de Canadese en de ACOG-richtlijn over follow-up na een endometriumcarcinoom geraadpleegd. (3) (1) 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. (1)

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. (1) Volgens de tweede review blijkt dat 8.5-19% van de vrouwen een recidief ontwikkelt. (2) Van de recidieven is ongeveer 75% symptomatisch en 25% asymptomatisch, respectievelijk 8,5-54% asymptomatisch. (1) (2) 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. (1) 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. (3)

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. (1) 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.

Zoeken en selecteren

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]
Neoplasm Staging[mesh]
"Surgical staging" [tiab]
"Surgically staged" [tiab]
"Staged surgically" [tiab]
"Staging surgery" [tiab]

Vraag 5.

Interventie:

Neoplasm 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]

Recurrenc*[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 gegradueerd 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 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 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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - 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.](#)
- 2 - 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.](#)
- 3 - 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).
- 4 - 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.](#)
- 5 - 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.](#)
- 6 - Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos 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.

Endometriumcarcinoom - Nacontrole - Verpleegkundige en ondersteunende zorg

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 aanverwant).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Endometriumcarcinoom - TNM-Classificatie

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:

- Rö-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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-10-2011

Laatst geautoriseerd : 24-10-2011

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.