

# Endometriumcarcinoom, nieuwe ontwikkelingen

## INLEIDING

Het endometriumcarcinoom is de meest voorkomende maligniteit van de vrouwelijke geslachtsorganen. De incidentie is het laatste decennium langzaam toegenomen; de aardoening komt het meest voor bij postmenopauzale vrouwen.<sup>1</sup> In Nederland wordt de diagnose ieder jaar ongeveer 1900 keer gesteld, wat betekent dat een huisarts in een normpraktijk eens in de drie jaar een patiënte met een endometriumcarcinoom ziet. Jaarlijks overlijden zo'n 425 patiënten aan de gevolgen van de ziekte.

Van de patiënten die met postmenopauzaal bloedverlies bij de huisarts komen, zal ongeveer 12% een maligniteit of een voorstadium hiervan hebben,<sup>2</sup> afhankelijk van de leeftijd. De kans dat abnormaal bloedverlies wordt veroorzaakt door een endometriumcarcinoom is namelijk < 1% voor vrouwen jonger dan 50 jaar en loopt op tot 24% voor vrouwen ouder dan 80 jaar. Het endometriumcarcinoom geeft over het algemeen al vroegtijdig klachten en wordt daarom meestal in een laag stadium gediagnosticeerd. Het kan op dat moment nog curatief behandeld worden en het is dus van het hoogste belang patiënten op tijd te verwijzen.

## ETIOLOGIE

De exacte oorzaak van het endometriumcarcinoom is niet bekend, maar er is wel een aantal risicofactoren te benoemen. Langdurige of overmatige endogene stimulatie door oestrogenen, of het gebruik van oestrogenen zonder progestagenen, kan leiden tot endometriumhyperplasie en vervolgens tot atypie en carcinoom [tabel 1].

### Samenvatting

Lok C, Trum H. Endometriumcarcinoom, nieuwe ontwikkelingen. *Huisarts Wet* 2013;56(8):404-7.

Het endometriumcarcinoom is de meest voorkomende maligniteit van de vrouwelijke geslachtsorganen. De ziekte doet zich meestal voor na de menopauze, vaak met abnormaal bloedverlies als eerste symptoom. Als de tumor in een vroeg stadium wordt ontdekt – wat vaak het geval is –, is de prognose gunstig, maar de vijfjaarsoverleving daalt sterk in hogere stadia. De hoeksteen van de behandeling is (laparoscopische) verwijdering van de uterus, de adnexe en eventueel de bekkenlymfeklieren, zo nodig gevolgd door bestraling.

Een patiënte die wegens abnormaal bloedverlies bij de dokter komt, moet altijd gynaecologisch onderzocht worden. Verder is het zaak bedacht te zijn op een genetische predispositie en te vragen of darmkanker en endometriumcarcinomen vaker voorkomen in de familie.

Endometriumcarcinomen kunnen familiair voorkomen. Het bekendste voorbeeld is het lynchsyndroom of hereditair non-poliposis colorectaal carcinoom (HNPCC). Het lynchsyndroom kan niet alleen leiden tot endometriumcarcinoom, maar ook tot coloncarcinoom en in mindere mate tot ovariumcarcinoom. Het cumulatieve *lifetime*-risico op endometriumcarcinoom tot het 70e jaar varieert bij de verschillende genmutaties tussen de 22 en 70%. De mediane leeftijd waarop endometriumcarcinoom optreedt bij patiënten met lynchsyndroom is 45-50 jaar,<sup>3</sup> daarom wordt een screening geadviseerd vanaf 30-35 jaar.

## DIAGNOSE

### Anamnese

Als abnormaal postmenopauzaal vaginaal bloedverlies geldt bloedverlies dat ten minste één jaar na de menopauze optreedt, waarbij het probleem is, dat de natuurlijke menopauze alleen achteraf kan worden vastgesteld na een amenorroe-duur van twaalf maanden. Ook toename van fluor (van welk aspect ook) na de menopauze is abnormaal. Bovenaan in de differentiaaldiagnose van postmenopauzaal bloedverlies staan benigne oorzaken zoals atrofisch endometrium, vaginale atrofie, endometrium- of endocervicale poliepen of submuceuze myomen, maar ook andere maligniteiten kunnen postmenopauzaal bloedverlies veroorzaken: cervixcarcinoom, vulva- en vaginacarcinoom, ovarium- en tubacarcinoom.

Het is erg lastig de diagnose endometriumcarcinoom in de vruchtbare levensfase te stellen. Toch moet de diagnose ook in de premenopauze worden overwogen bij persisterend irregulair bloedverlies dat niet reageert op conservatieve therapie, en is histologisch onderzoek van het endometrium in dat geval noodzakelijk. Endometriumcarcinomen in een verder gevorderd stadium kunnen mictie- en defecatieklachten veroorzaken, en ook pijn, vermagering en algemene malaise. Sommige endometriumcarcinomen ontwikkelen zich symptomloos en komen pas aan het licht bij een stadiëringsoperatie voor ovariumcarcinoom, waarbij de uterus standaard

### De kern

- Endometriumcarcinoom komt vooral voor bij vrouwen na de menopauze.
- Abnormaal bloedverlies is meestal het eerste symptoom; gynaecologisch onderzoek, cervixcytologie en transvaginaal echografie zijn dan altijd aangewezen.
- Risicofactoren zijn onder andere langdurige endogene blootstelling aan oestrogenen, oestrogene stimulatie zonder progestagenen, genetische predispositie (lynchsyndroom) en het gebruik van tamoxifen.
- Hysterectomie met dubbelzijdige adnexextirpatie is de hoeksteen van de behandeling; de ingreep vindt bij voorkeur laparoscopisch plaats.

**Tabel 1** Risicofactoren voor het ontwikkelen van endometriumcarcinoom

Endogeen	Exogeen
hogere leeftijd	oestrogeensuppletie zonder progestageen
nullipariteit	tamoxifen
anovulatoire cycli	
late menopauze	
obesitas	
hypertensie	
diabetes mellitus	
hypothyroïdie	
oestrogeenproducerende tumoren	
genetische predispositie	

wordt verwijderd.

### Lichamelijk onderzoek

Bij postmenopauzale patiënten met abnormaal bloedverlies is gynaecologisch onderzoek altijd noodzakelijk. De huisarts beoordeelt daarbij uterus en adnexen, en sluit andere oorzaken van bloedverlies (cervicale en vaginale pathologie) uit. De gynaecoloog zal het onderzoek herhalen en ook de inguinale en supraclaviculaire lymfeklieren controleren, en zal daarnaast lengte, gewicht en algemene conditie van de patiënte willen weten met het oog op een eventuele operatie en bijbehorende anesthesieprocedure.

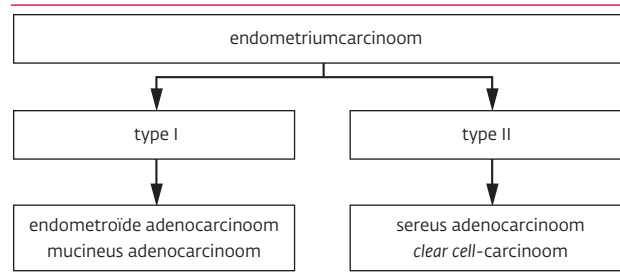
### Aanvullend onderzoek

Bij postmenopauzaal bloedverlies zal altijd cytologisch onderzoek van de cervix moeten plaatsvinden, en een echoscopie om de dikte van het endometrium te meten, de ovaria te beoordelen en de aan- of afwezigheid van ascites vast te stellen. Dit onderzoek kan in principe door de huisarts worden aangevraagd. Een endometriumdikte > 4 mm vormt een indicatie voor verwijzing en nader histologisch onderzoek. De diagnostische aspiratie van endometriumweefsel gebeurt meestal poliklinisch met behulp van een pipelle (een hol buisje); deze methode heeft een sensitiviteit van 99,6% en een specificiteit van 91%.<sup>4</sup> Als de aspiratie mislukt, valt men terug op hysteroscopie en curettage. Hysteroscopie en histologisch onderzoek zijn ook aangewezen bij recidiverend abnormaal bloedverlies, onafhankelijk van de dikte van het endometrium.

Als de diagnose endometriumcarcinoom gesteld is, zal altijd een X-thorax gemaakt worden om metastasen uit te sluiten. Als het een hooggradig carcinoom is, maakt men soms ook een MRI- of CT-scan om te beoordelen hoe diep de tumor in het myometrium is doorgedrongen: is dat tot meer dan de helft, dan wordt de kans op lymfekliermetastasen in het bekken groter. Bij een endometriumcarcinoom in een gevorderd stadium zal ook een CT-scan worden gemaakt om intra-abdominale of lymfekliermetastasen aan te tonen en de relatie van de tumor tot de omliggende organen te beoordelen.

### Histologie

Het meest voorkomende endometriumcarcinoom is het endometroïde adenocarcinoom dat behoort tot de type-I-tumoren

**Figuur** Typen endometriumcarcinoom

[figuur]. Het histologische type is van belang voor de behandeling.

Type-II-tumoren zijn zeldzamer en hebben een slechtere prognose dan type-I-tumoren, omdat metastasen en recidieven vaker optreden. De behandeling van type-II-tumoren is daarom ook anders: zij lijkt meer op de behandeling van het ovariumcarcinoom, met een volledige stadiëring en zo nodig chemotherapie.

Naast het type is ook de tumorgraad van belang. Deze wordt bepaald aan de hand van de mate van solide groei in de tumor. Graad 1 (G1) is een goed gedifferentieerde, graad 2 (G2) een matig gedifferentieerde en graad 3 (G3) een slecht gedifferentieerde tumor. Sereuze (papillaire) en *clear cell*-carcinomen worden beschouwd als slecht gedifferentieerde tumoren. Bij een hooggradige, slecht gedifferentieerde tumor zal men sneller overgaan tot adjuvante therapie.<sup>5</sup>

### BEHANDELING

De basis van de behandeling van endometriumcarcinoom is chirurgische verwijdering van de uterus en beide adnexen. Tegenwoordig verricht men deze ingreep bij voorkeur laparoscopisch. De totale laparoscopische hysterectomie (TLH) lijkt even effectief als de klassieke open procedure. Een groot internationaal onderzoek liet zien dat in slechts 2,4% van de laparoscopische procedures noodgedwongen eindigde in een open procedure.<sup>6</sup> De operatieduur was langer in de TLH-groep, maar het aantal complicaties tijdens de operatie was vergelijkbaar (5,6 versus 7,4%) en het aantal postoperatieve complicaties was significant lager (11,6 versus 23,2%) dan bij de open procedure. Een Cochrane-review van 8 gerandomiseerde onderzoeken

### Samenvatting

Lok C, Trom H. Endometrial cancer: new developments. *Huisarts Wet* 2013;56(8):404-7.

Endometrial cancer is the most common cancer of the female genital tract. The disease mainly occurs after the menopause, with abnormal blood loss as the first symptom. If the tumour is discovered in an early stage, which is often the case, the prognosis is favourable, but the 5-year survival decreases strongly with higher-stage disease. In the first instance, treatment consists of the laparoscopic removal of the uterus and adnexa and, if necessary, the pelvic lymph nodes, followed by radiotherapy if indicated. General practitioners should perform a gynaecological investigation in all women presenting with abnormal blood loss. They should also be aware of a possible genetic predisposition and ask patients whether they have a family history of bowel or endometrial cancer.

**Tabel 2** FIGO-stadiëring van het endometriumcarcinoom, en prognose

Stadium	Kenmerk	Vijfjaaroverleving
IA	bepoort tot uterus met geen of < 50% ingroei in het myometrium	96% 87%
IB	bepoort tot uterus met > 50% ingroei in het myometrium	
II	ingroei in het stroma van de cervix	72%
IIIA	doorgroei door de uterus heen in serosa of adnexen	54%
IIIB	ingroei in vagina of parametrium	19%
IIIC	pelviene of para-aortale lymfekliermetastasen	42%*
IVA	doorgroei in blaas of darm	19%
IVB	metastasen op afstand, intra-abdominaal of in de inguinale lymfeklieren	15%

\* Deze prognose is relatief gunstig omdat pelviene klieren soms nog goed te behandelen zijn met adjuvante chemotherapie. Bovendien kunnen de kleine patiëntenaantallen in deze categorieën voor enige vertekening zorgen.

(3644 patiënten) waarin beide procedures vergeleken werden, vond geen verschil in sterfte, recidief en peri-operatieve complicaties, maar wel minder postoperatieve complicaties en een gemiddeld kortere ziekenhuisopname na TLH.<sup>7</sup> Ook in Nederlands gerandomiseerd onderzoek is TLH een kosteneffectieve behandeling gebleken,<sup>8</sup> behalve bij obese patiënten,<sup>9</sup> met een betere kwaliteit van leven in de eerste zes maanden na de operatie.<sup>10</sup> Wel is de kans op een geslaagde operatie zonder complicaties bij TLH mede afhankelijk van BMI, performance status en eventuele comorbiditeit.<sup>11</sup>

Het standaard uitvoeren van een lymfeklierdissectie leidt niet tot verbeterde overleving of een langere ziektevrije periode, maar wel tot lymfoedeem en lymfecysten.<sup>12</sup> Alleen bij een vermoeden van lymfekliermetastasen verwijdert men zoveel mogelijk lymfeklierweefsel. Bij graad-3-tumoren met > 50% invasie in het myometrium (met MRI waargenomen) is de voorafkans op lymfekliermetastasen 33%. Als na dissectie van de bekkenlymfeklieren kan worden aangetoond dat er geen lymfekliermetastasen zijn, is nabehandeling met uitwendige radiotherapie niet nodig.

Als pre-operatief bekend is dat de tumor is ingegroeid in de cervix, dan volgt een radicale hysterectomie. Bij een sereus papillair adenocarcinoom verricht men een volledige stadiëring, zoals bij een ovariumcarcinoom.<sup>5</sup> Na de operatie kan op basis van het histologisch onderzoek het stadium worden bepaald [tabel 2].

Bij jonge patiënten met een stadium-I- en graad-1-endometriumcarcinoom die nog een kinderwens hebben, valt een fertiliteitsparende behandeling met progestagenen te overwegen.

### Adjuvante behandeling

Voor patiënten met laag stadium endometriumcarcinoom zonder risicofactoren (< 60 jaar, < 50% myometrium-infiltratie, G1-G2) is chirurgie afdoende.

Voor patiënten met een laag stadium maar  $\geq 2$  risicofactoren wordt adjuvante vaginale brachytherapie geadviseerd om de kans op locoregionaal recidief te minimaliseren. De overleving verbetert hier echter niet van.

Patiënten met een G3-endometriumcarcinoom in stadium IB wordt uitwendige radiotherapie geadviseerd, tenzij lym-

feklierdissectie heeft plaatsgevonden en er geen metastasen werden aangetoond.

Voor patiënten met endometriumcarcinomen in stadium II en stadium III wordt adjuvante uitwendige radiotherapie geadviseerd en kan adjuvante chemotherapie worden overwogen.

### Nieuwe behandelingsmogelijkheden

Naast TLH, op zichzelf al een relatief nieuwe procedure, is de robotgeassisteerde hysterectomie in opkomst. In theorie heeft de robot een kortere leercurve, is de operateur minder afhankelijk van een ervaren assistent en biedt hij ook ergonomische voordelen. Er lopen echter nog veel onderzoeken naar de exacte voordelen en indicaties; voorlopig lijkt robotgeassisteerde hysterectomie geen concrete voordelen te hebben boven TLH, behalve mogelijk voor adipeuze patiënten en wanneer er een radicale hysterectomie met pelviene lymfeklierdissectie moet worden uitgevoerd.

Andere nieuwe behandelingsmogelijkheden die worden onderzocht, zijn adjuvante chemotherapie bij slecht gedifferentieerde tumoren en bij type-II-tumoren.

### Follow-up

De Nederlandse richtlijn adviseert het eerste en tweede jaar een controle elke 3-4 maanden, in het derde jaar elke 4-6 maanden en in het vierde en vijfde jaar elke 12 maanden. Bij de controles vraagt de arts naar klachten die kunnen passen bij een recidief, zoals bloedverlies, pijn, malaise en gewichtverlies, en verricht hij gynaecologisch onderzoek om lokale recidieven op te sporen die nog curatief kunnen worden behandeld. Bij klachten zal uitgebreider onderzoek volgen; standaard bloed- of beeldvormend onderzoek is niet zinvol.

### Prognose

Voor de prognose van het endometriumcarcinoom zijn van belang het histologische type, de tumorgraad, vaatinvastie en invasiediepte in het myometrium, uitbreiding naar endocervix, en na chirurgie: tumorvrije snijvlakken en de afwezigheid van metastasen. In stadium IA is de prognose uitstekend, maar in de daaropvolgende stadia daalt de vijfjaarsoverleving snel, tot 15-19% in stadium IV [tabel 2].

### Recidief

Een lokaal recidief zal vaak in de vaginatop zitten, of in het kleine bekken ontstaan. Bij een recidief is aanvullend onderzoek nodig om metastasen op afstand uit te sluiten. Indien patiënte nog geen radiotherapie heeft gehad bij de primaire behandeling, kan een lokaal recidief curatief worden bestraald. De kans op een complete remissie is dan 75-80%. Soms is het nog mogelijk opnieuw te opereren. Is dit alles niet (meer) mogelijk, dan kan systemische hormoon- of chemotherapie worden overwogen.

De behandeling van recidieven op andere locaties zal per individu verschillen en is afhankelijk van de eerdere (radiotherapeutische) behandeling die patiënte al heeft gehad. In-

dien radiotherapie en chirurgie geen optie meer zijn, kan bij patiënten met goed gedifferentieerde tumoren en/of positieve hormoonreceptoren endocriene therapie worden overwogen. Bij patiënten met matig of slecht gedifferentieerde tumoren zonder hormoonreceptoren, of bij wie de ziekte ondanks hormoontherapie progressief is, kan nog palliatieve chemotherapie worden overwogen mits zij in redelijke conditie zijn.

### AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

De klacht waarmee de meeste patiënten met endometriumcarcinoom bij de huisarts komen, is postmenopauzaal bloedverlies. Het is essentieel om direct gynaecologisch onderzoek te verrichten en adequate diagnostiek in te zetten bestaand uit een cervixuitstrijk en transvaginaal echoscopisch onderzoek, ook indien het bloedverlies maar eenmalig was. Bij een endometriumdikte > 4 mm, bij afwijkende cytologie, bij persisterende fluorklachten en bij herhaling van het bloedverlies moet patiënte verwezen worden naar een gynaecoloog. De diagnose endometriumcarcinoom moet ook worden overwogen bij premenopauzale vrouwen die niet reageren op conservatieve therapie voor abnormaal bloedverlies [tabel 3].

Bij iedere vrouw met abnormaal bloedverlies moet gynaecologisch onderzoek worden verricht. Verder is het zaak bedacht te zijn op een genetische predispositie, en patiënte te vragen of darmkanker en endometriumcarcinomen vaker voorkomen in de familie. Omdat een huisarts vaak een groter deel van de familie van medische zorg voorziet, kan deze soms als eerste signaleren dat er sprake kan zijn van een familiair voorkomende aandoening.

Na de operatie kunnen zich thuis kortetermijncomplicaties voordoen zoals darmletfels (koorts en buikpijn), hematomen of abscessen op de vaginatop (koorts, pijn, afscheiding), of letfels van de urinewegen (mictieklachten, koorts, rugpijn). Op de langere termijn moet er aandacht zijn voor het weer opbouwen van de conditie, de hervatting van werkzaamheden en het verwerken van de diagnose kanker. Zeker als er adjuvante therapie is gegeven, kan het herstel vele maanden in beslag nemen.

Bij uitbehandelde patiënten speelt de huisarts een belangrijke rol in de palliatieve zorg. In de terminale fase kunnen gemetastaseerde tumoren klachten geven van dyspneu, vermoeidheid, verstoorde darm passage en pijn. Het instellen van adequate pijnmedicatie, het voorschrijven van laxantia en het regelen van thuiszorg in overleg met de behandelend specialist zijn dan van belang. ■

Dit nascholingsartikel is een aflevering in de serie 'Oncologie'.

**Tabel 3** Aandachtspunten voor de huisarts

Fase behandeling	Aandachtspunt
Diagnose	
postmenopauzaal bloedverlies	gynaecologisch onderzoek adequate diagnostiek (transvaginaal echoscopie en cervixcytologie); verwijzen bij endometriumdikte > 4 mm, afwijkende cytologie of aanhouden van klachten
aanhoudend abnormaal premenstrueel bloedverlies	verwijzen naar gynaecoloog
familiair voorkomend darm- en endometriumcarcinoom	denk aan genetische predispositie, lynchsyndroom
Postoperatief	
koorts en buikpijn	overleg gynaecoloog, cave darmletfels, ureterletsel
koorts en vaginale afscheiding	overleg gynaecoloog, cave absces/hematoom vaginatop
mictieklachten en koorts	uitsluiten urineweginfectie, overleg gynaecoloog
Na behandeling	begeleiding bij verwerking, herstel en werkhervatting
Palliatieve fase	
problemen darm passage	overleg gynaecoloog over mogelijkheden
dyspneu	bij pleuravocht pleurapunctie overwegen
pijn	overleg gynaecoloog of pijnteam/palliatief team over mogelijkheden (medicamenteuze pijnstilling, palliatieve radiotherapie, spinale anesthesie)

### LITERATUUR

- 1 Nederlandse Kankerregistratie [internet]. Utrecht: IKNL, 2013. <http://www.cijfersoverkanker.nl>, geraadpleegd juni 2013.
- 2 Diagnostiek bij abnormaal vaginaal bloedverlies in de postmenopauze: Versie 2.0. Utrecht: NVOG, 2003. <http://www.nvog.nl>, geraadpleegd juni 2013.
- 3 Burke W, Petersen G, Lynch P, Botkin J, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. *JAMA* 1997;277:915-9.
- 4 Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000;89:1765-72.
- 5 Endometriumcarcinoom: Landelijke richtlijn [internet]. Utrecht: IKNL, 2011. <http://www.oncoline.nl>, geraadpleegd juni 2013.
- 6 Obermair A, Janda M, Baker J, Kondalsamy-Chennakesavan S, Brand A, Hogg R, et al. Improved surgical safety after laparoscopic compared to open surgery for apparent early stage endometrial cancer: results from a randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2012;48:1147-53.
- 7 Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9):CD006655.
- 8 Bijen CB, Vermeulen KM, Mourits MJ, Arts HJ, Ter Brugge HG, Van der Sijde R, et al. Cost effectiveness of laparoscopy versus laparotomy in early stage endometrial cancer: a randomised trial. *Gynecol Oncol* 2011;121:76-82.
- 9 Bijen CB, De Bock GH, Vermeulen KM, Arts HJ, Ter Brugge HG, Van der Sijde R, et al. Laparoscopic hysterectomy is preferred over laparotomy in early endometrial cancer patients, however not cost effective in the very obese. *Eur J Cancer* 2011;47:2158-65.
- 10 Janda M, Gebski V, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Land R, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:772-80.
- 11 Kondalsamy-Chennakesavan S, Janda M, Gebski V, Baker J, Brand A, Hogg R, et al. Risk factors to predict the incidence of surgical adverse events following open or laparoscopic surgery for apparent early stage endometrial cancer: results from a randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2012;48:2155-62.
- 12 May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007585.
- 13 Walker JL, Piedmonte MR, Spiratos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012;30:695-700.