

Hoogrisico-endometriumcarcinoom: welke adjuvante behandeling?

Which adjuvant treatment for high-risk endometrial cancer?

prof. dr. C.L. Creutzberg¹ en prof. dr. R.F.P.M. Kruitwagen²

Samenvatting

Ongeveer 15% van alle patiënten met endometriumcarcinoom heeft een slechtere prognose met hoger risico op afstandsmetastasen; dergelijke 'hoogrisico'-endometriumcarcinomen (EC) vormen een heterogene groep tumoren. Hoogrisico-EC omvat zowel vroegstadium endometrioïd EC met ongunstige prognostische kenmerken, non-endometrioïde tumoren zoals sereus en 'clear cell'-carcinoom, als hogere stadia. Voor hoogrisico-EC zijn er controverses in de adjuvante behandeling door gebrek aan hard bewijs voor effectiviteit. Uit gerandomiseerde studies lijkt de combinatie van radiotherapie en chemotherapie het meest effectief voor verbetering van de progressievrije overleving; bewijs voor gehele overlevingswinst ontbreekt. Met name voor

sereus carcinoom wordt vaak chemotherapie toegepast wegens de neiging tot snelle verspreiding. Toch kan deze tumor gelokaliseerde recidieven geven waarvoor radiotherapie een effectieve behandeling is. In de recentelijk gesloten PORTEC-3- en GOG-258-studies voor hoogrisico-EC worden de effectiviteit en overlevingswinst van gecombineerde radiotherapie en chemotherapie vergeleken met respectievelijk radiotherapie en chemotherapie alleen; de resultaten van deze studies zullen meer zekerheid geven over de beste adjuvante therapie. Daarnaast zullen nieuwe, moleculair-genetische kenmerken in de nabije toekomst een betere individuele voorspelling van de prognose en van de effectiviteit van adjuvante therapie geven. (*Ned Tijdschr Oncol* 2015;12:302-8)

Summary

About 15% of all patients with endometrial cancer (EC) are at higher risk of distant metastases and have a worse prognosis. This group of high risk EC is heterogeneous and comprises both early stage EC with unfavourable features such as grade 3 with deep invasion or lymph-vascular space invasion (LVSI), non-endometrioïd histologies such as serous or clear cell cancers, and advanced stages of EC. There are controversies in the management of patients with high-risk EC due to lack of evidence of efficacy of adjuvant treatment. Randomised trials have shown the combination of radiation therapy and chemotherapy to be more effective than either alone for improvement of progression-free survival; proof of overall survival advantage is lacking.

Serous cancers are often treated with adjuvant chemotherapy in view of their propensity to early abdominal spread. However, local or regional recurrences do occur, for which radiation therapy is an effective treatment. In the recently closed PORTEC-3 and GOG-258 trials for high-risk EC, the efficacy and survival improvement with combined radiation therapy and chemotherapy are compared to radiation therapy and chemotherapy alone, respectively. The results of these trials will answer many current questions around the optimal adjuvant therapy for high-risk EC. In the near future, new molecular-genetic characteristics of EC will give a better individual prediction of tumor behaviour and prognosis, and be used to guide treatment and predict efficacy of adjuvant therapies.

¹radiotherapeut-oncoloog, afdeling Radiotherapie, Leids Universitair Medisch Centrum, ²gynaecoloog-oncoloog, afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan mw. prof. dr. C.L. Creutzberg, radiotherapeut-oncoloog, afdeling Radiotherapie, K1-P, Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel.: 071 526 51 20, e-mailadres: c.l.creutzberg@lumc.nl
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: chemotherapie, endometriumcarcinoom, gerandomiseerd onderzoek, hoogrisicogroep, prognostische factoren, radiotherapie

Keywords: adjuvant chemotherapy, endometrial cancer, high-risk group, prognostic factors, radiation therapy, randomised trials

Inleiding

Endometriumcarcinoom (baarmoederkanker) is de meest voorkomende gynaecologische maligniteit, met ongeveer 1.950 nieuwe patiënten per jaar in Nederland. Door de vroege symptomen van vaginaal bloedverlies worden de meeste endometriumcarcinomen (EC) in een vroeg stadium ontdekt. Het risico op recidief is afhankelijk van de prognostische factoren, waarvan de belangrijkste zijn FIGO-stadium (zie *Tabel 1*), leeftijd, histologisch type, differentiatiegraad, invasiediepte en aanwezigheid van (extensieve) tumorgroei in lymfevaten ('lymph-vascular space invasion'; LVSI). De meerderheid van patiënten met EC heeft een laag tot intermediair risicoprofiel en heeft een goede prognose na chirurgie alleen: totale hysterectomie met bilaterale salpingo-oöphorectomie, hetgeen vaak via een (vaginaal geassisteerde) laparoscopische procedure kan plaatsvinden.¹ Bij hoog-intermediaire risicofactoren wordt vaginale brachytherapie gegeven voor maximalisering van lokale controle en recidiefvrije overleving.² Slechts ongeveer 15% van de patiënten met EC heeft een hoogrisico-type, dat wil zeggen stadium I met graad 3 en diepe myometriuminvasie en/of extensieve LVSI, of een niet-endometrioid type (sereus of 'clear cell'-carcinoom), dat een hoger risico op metastasering heeft. Uiteraard behoren ook de hogere FIGO-stadia II en IIIA-C bij het hoogrisico-EC. Gezien het relatief kleine aantal patiënten met hoogrisico-EC zijn er in de behandeling een aantal controverses.

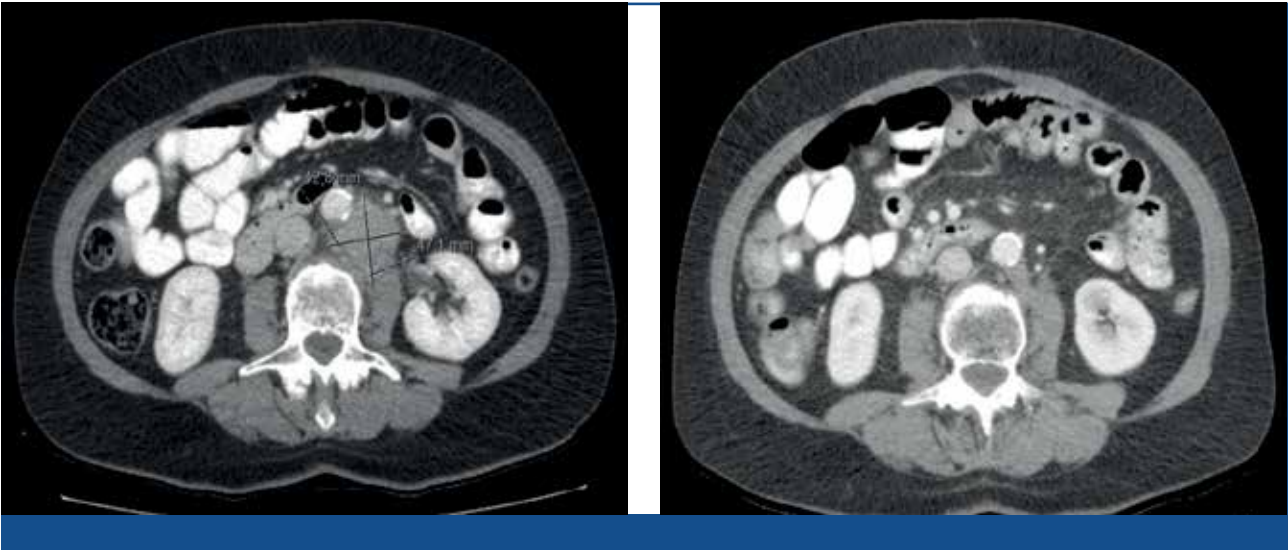
Casus

Mevrouw P., 64 jaar, met blanco voorgeschiedenis, wordt verwezen naar de gynaecoloog wegens vaginaal bloedverlies. Deze verricht een vaginale echografie, waarbij de endometriumdikte 8 mm blijkt te zijn (normaal tot 4 mm). Er wordt direct een biopsie van het endometrium verricht (Pipelle). Bij pathologisch onderzoek blijkt sprake van een adenocarcinoom van het endometrium, waarschijnlijk sereus type. In verband met de verhoogde kans op verspreiding buiten de uterus van dit type endometriumcarcinoom wordt een CT-scan van thorax en abdomen verricht, waarbij geen aanwijzingen worden gevonden voor metastasen, met name geen tekenen van vergrote iliacale of para-aortale lymfeklieren of metastasen in de buikholte of longen. Ze ondergaat vervolgens een laparotomie, waarbij een uterus- en adnexectomie wordt verricht met chirurgische stadiëring door middel van pelviene en para-aortale lymfadenectomie, infracolische omentectomie en peritoneale biopsieën. Pathologisch onderzoek bevestigt de diagnose sereus type adenocarcinoom van het endometrium, p53-positief, met myometriuminvasie tot voorbij de helft van de myometriumbreedte, afstand tot de serosa 4 mm, met extensieve lymfevatinvasie (LVSI) in en rond de tumor. Geen tumor in de adnexen, lymfeklieren, omentum of de stadiëringsoorten, FIGO-stadium IB. In het multidisciplinair gynaecologisch-oncologisch overleg (MDO) en met de patiënte wordt uitgebreid gesproken over de mogelijke effectiviteit en toxiciteit van

Tabel 1. FIGO Corpus Uteri-stadiëring 2008.

FIGO-stadium	FIGO Corpus Uteri 2008
I*	Tumor beperkt tot het corpus uteri
IA*	Geen invasie of minder dan 50% myometriuminvasie
IB*	Meer dan 50% myometriuminvasie
II*	Invasie van het cervicale stroma, maar geen doorgroei tot buiten de uterus**
III*	Lokale en/of regionale verspreiding
IIIA*	Invasie van de serosa en/of de adnexae
IIIB*	Vaginale en/of parametriumbetrokkenheid
IIIC*	Metastasen in pelviene en/of para-aortale lymfeklieren
• IIIC1	• Pelviene lymfekliermetastasen
• IIIC2	• Para-aortale lymfekliermetastasen (met of zonder pelviene lymfekliermetastasen)
IV*	Tumordoorgroei tot in de mucosa van de blaas en/of darm, en/of metastasen op afstand
IVa	Invasie van de mucosa van blaas/darm
IVb	Metastasen op afstand, inclusief intra-abdominale metastasen en/of inguinale lymfekliermetastasen

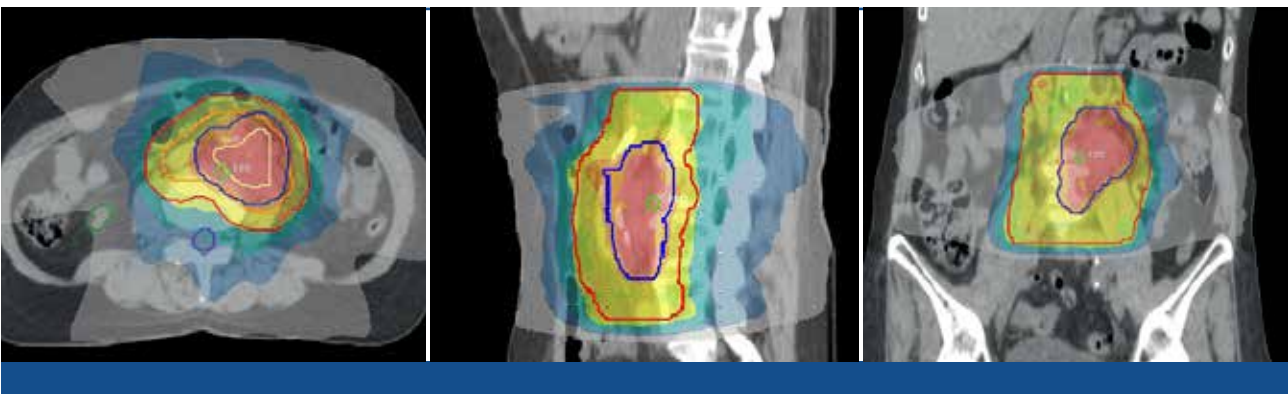
* Differentiatiegraad G1, G2 of G3.
 ** Betrokkenheid van alleen het endocervicale epitheel wordt beschouwd als stadium I.



Figuur 1. CT-scanbeelden van het para-aortale recidief bij de patiënte ten tijde van de diagnose ervan, en de complete remissie 12 maanden na radiotherapie.

adjuvante behandeling, en van deelname aan de PORTEC-3-studie waarin gecombineerde radiotherapie en chemotherapie (2 kuren cisplatine tijdens de eerste en vierde week van radiotherapie op het bekkengebied tot 48,6 Gy in fracties van 1,8 Gy, gevolgd door 4 kuren carboplatine en paclitaxel) wordt vergeleken met alleen radiotherapie. Na afweging van de voor- en nadelen ziet de patiënte af van deelname aan de PORTEC-3-studie en kiest zij voor radiotherapie. Deze behandeling verloopt ongecompliceerd en de patiënte herstelt volledig. Bij controle 1,5 jaar later wordt echter onderzoek verricht in verband met nieuw ontstane pijnklachten in de flank. De CT-scan toont een lymfekliermassa para-aortaal (ter hoogte van wervel L3) van 4,7 x 4,2 cm, zonder tekenen van metastasen elders. De afwijking ligt craniaal van het eerdere bestralingsveld (zie *Figuur 1*). Na overleg in het MDO wordt besloten tot chemotherapie, gezien het solitaire karakter van het recidief te volgen door lokale radiotherapie, met als doel lokale controle met verdwij-

ning van de klachten en maximaal ziektevrij interval. Na 2 kuren carboplatine-paclitaxel is er sprake van stabiele ziekte, met ongewijzigde grootte van de lymfeklier-massa, en na de vierde kuur is de lymfeklier-massa nog steeds onveranderd, maar is er een nieuw ontstane, vergrote lymfeklier net craniaal van de massa. Gezien deze toename wordt afgezien van de vijfde en zesde kuur en wordt gestart met radiotherapie. Door middel van intensiteitsgemoduleerde radiotherapie wordt een dosis van 52,5 Gy in 30 fracties van 1,75 Gy gegeven op het para-aortale gebied, met een simultaan geïntegreerde 'boost' op de vergrote lymfeklieren tot 60 Gy in fracties van 2 Gy (zie *Figuur 2*). Een CT-scan 2 maanden na afloop van de radiotherapie toont een goede regressie met restafwijking van 1,8 x 1,5 cm, een CT 6 maanden na radiotherapie toont verdere afname tot 1,1 x 1,0 cm, en een CT na 1 jaar toont onveranderd beeld zonder nieuwe localisaties (zie *Figuur 1*). De patiënte maakt het goed, heeft geen klachten en functioneert zonder beperkingen.



Figuur 2. Transversale, sagittale en coronale CT-scanbeelden van de intensiteitsgemoduleerde radiotherapieplanning, met in kleur de gebieden waarin de dosis ten minste 15 Gy (wit), 30 Gy (blauw), 40 Gy (groen-blauw), 49,8 Gy (groen), 52,5 Gy (geel), 57 Gy (oranje) en 60 Gy (rood) bedraagt.

Beschouwing

De beslissing over adjuvante therapie bij een patiënte met hoogrisico-EC is lastig, zowel door de heterogene combinaties van stadium, histologisch type, differentiatiegraad en uitbreiding die tezamen de vrij kleine groep van hoogrisico-EC vormen, de uitgebreidheid van de chirurgische stadiëring (geen lymfeklieren, alleen lymfekliersampling of complete lymfadenectomie, alleen pelvien of ook para-aortaal, al dan niet tot aan de niervene), als door het ontbreken van harde gegevens over de effectiviteit van de verschillende adjuvante behandelingen.

Allereerst is de waarde van chirurgische stadiëring onzeker. In 2 grote gerandomiseerde studies is de rol van systematische lymfadenectomie bij klinisch stadium I EC onderzocht, waarbij geen verschil in algehele of recidiefvrije overleving werd gevonden.^{3,4} In deze studies waren echter kleine aantallen patiënten met hoogrisico-EC opgenomen en werd in beide studies alleen een pelviene lymfadenectomie als voorwaarde gesteld. De waarde van pelviene en para-aortale lymfadenectomie bij hoogrisico-EC is daarom onderwerp van een internationale gerandomiseerde studie (de STATEC-studie) die momenteel in voorbereiding is, en naar verwachting begin 2016 in Nederland zal starten. Tevens zal de waarde van de schildwacht-klierprocedure worden onderzocht. Een meer uitgebreide chirurgische stadiëring met lymfadenectomie, infracoliche omentectomie en multipole peritoneale biopsieën wordt bij sereus carcinoom geadviseerd in verband met de hogere kans op microscopische intra-abdominale verspreiding, echter de waarde ervan is niet aangetoond.

Vervolgens is er de vraag of patiënten met hoogrisico-EC zijn gebaat bij adjuvante radiotherapie en/of chemotherapie. Voor radiotherapie is bij laagstadium-EC in 4 grote gerandomiseerde studies aangetoond dat het een significante reductie van de kans op locoregionaal recidief geeft, maar zonder invloed op algehele overleving.⁵⁻⁸ Voor hogere stadia zijn er geen gerandomiseerde gegevens beschikbaar. In meerdere retrospectieve studies werd bij stadium III-patiënten een significante verbetering van locoregionale controle en van de overleving gezien met radiotherapie.⁹⁻¹² In 3 gerandomiseerde studies werd radiotherapie van het bekkengebied vergeleken met chemotherapie.¹³⁻¹⁵ In de Amerikaanse GOG-122-studie voor stadium III-IV-EC (macroscopische restziekte tot 2 cm toegestaan) werd intensieve chemotherapie (8 kuren adriamycine en cisplatine (AP)) vergeleken met tota-

le buikbestraling. Chemotherapie gaf een verbeterde ('adjusted') vijfjaarsoverleving (52% vs. 42%), echter ten koste van meer toxiciteit (graad 3-4 darmcomplicaties 20% vs. 13%, neurologische complicaties 7 vs. 1%) en met hoge recidiefpercentages in beide groepen (50 vs. 54%).¹³ Totale buikbestraling wordt in Nederland nagenoeg niet toegepast gezien de toxiciteit en aangezien de dosis onvoldoende is om effectief te zijn. In tegenstelling tot de patiënten met endometrioid carcinoom hadden in een subgroepanalyse de patiënten met sereus EC geen overlevingswinst door chemotherapie. In 2 andere studies werd chemotherapie (cyclofosfamide, adriamycine en cisplatine) vergeleken met radiotherapie; in beide studies werd geen verschil in de algehele of progressievrije overleving gevonden.^{14,15} Er was uitstel van optreden van bekkenrecidief door radiotherapie en van metastasen op afstand door chemotherapie, maar het uiteindelijke resultaat was gelijk.¹⁵ Een meta-analyse van deze studies toonde een klein significant overlevingsvoordeel van ongeveer 4% voor chemotherapie.¹⁶

In meerdere studies werd vervolgens de combinatie van radiotherapie en chemotherapie onderzocht. In de NSGO9501/EORTC55991-studie werd bij 382 patiënten met hoogrisico-EC gerandomiseerd tussen radiotherapie alleen en radiotherapie met 4 kuren adjuvante chemotherapie (meestal AP, maar ook andere platinumbevattende combinaties), gegeven voor of na de radiotherapie. Deze studie werd gepoold met de Iliade-III-studie (127 patiënten) tot een totaal van 534.¹⁷ In de gepoolde analyse werd een significant voordeel in vijfjaars progressievrije overleving (PFS) gevonden voor de combinatiebehandeling (78% vs. 69%; $p=0,009$), echter voor algehele overleving (OS) betrof het alleen een trend (82% vs. 75%; $p=0,07$). Voor de 36% patiënten met sereus of 'clear cell'-carcinoom was er geen overlevingswinst: PFS 72 vs. 71%, OS 77 vs. 78%.¹⁷ De Amerikaanse 'Gynecologic Oncology Group' (GOG) heeft in 2 studies de waarde van chemotherapie onderzocht. In de GOG-249-studie werd voor stadium I en II EC met hoog-intermediaire of hoog-risicofactoren gerandomiseerd tussen radiotherapie van het bekkengebied of 3 kuren chemotherapie (carboplatine/paclitaxel) met vaginale brachytherapie. In deze studie met 600 patiënten, waarvan de eerste tweejaarsresultaten zijn gerapporteerd, werd geen verschil gevonden in PFS, OS of recidiefkans.¹⁸ De GOG-258-studie voor stadium III-IV-EC vergeleek chemotherapie alleen (6 kuren carboplatine/paclitaxel) met gecombineerde radiotherapie-chemotherapie in een

Tabel 2. Gerandomiseerde studies naar adjuvante therapie bij (hoogrisico-)endometriumcarcinoom.

Studie (ref)	Randomisatie	Aantal patiënten Inclusiecriteria	Bekkenrecidief	OS/PFS p-waarde
JGOG (14)	EBRT versus 3 x CAP	385 St I-III met >50% MI (60% St IB)	7% vs. 7% NS	OS 85% vs. 87% NS PFS 84% vs. 82% NS
Italian (15)	EBRT versus 5 x CAP	345 St IB-II gr 3 (35%) St III (65%)	12% vs. 16% NS	OS 69% vs. 66% NS PFS 63% vs. 63% NS
GOG-122 (13)	WAI versus 7 x AP/1 x P	396 st III; IV (28%) +/- resttumor <2 cm	13% vs. 18%	OS 42% vs. 53% p<0,01
NSGO/EORTC gecombineerd met lliade-III (17)	EBRT versus EBRT + 4 x CT*	549 NSGO/EORTC: 382 St I-III (49% St IB) of sereus/clear cell lliade: 157 St II-III	N/A	OS 75% vs. 82% NS PFS 69% vs. 78% p=0,009
GOG-249 (18)	EBRT versus VBT + 3 x CP	601 St I-II met hoog-inter- mediaire of hoog-risico- factoren; sereus/cc	2-jaarsrecidief: 5 vs. 3 vagina 2 vs. 19 bekken	2-jaarsresultaten: PFS 82% vs. 84% NS OS 93% vs. 92% NS
PORTEC-3	EBRT versus EBRT + 2 x P-> 4 x CP	686 St I-III met hoog-risico factoren; sereus/cc	gesloten december 2013	resultaten verwacht in 2016-17
GOG-258	EBRT + 2 x P-> 4 x CP versus 6 x CP	804 St III/IV elke histologie	gesloten mei 2014	resultaten verwacht in 2016
ENGOT-EN2-DGCG	Observatie versus 6 x CP	678, NO na LKD St I graad 3 of St II St I-II sereus/clear cell	gestart 2012	

AP=doxorubicine + cisplatine, CAP=cyclofosfamide + doxorubicine + cisplatine, CEP=cyclofosfamide + epirubicine + cisplatine, CP=carboplatine + paclitaxel, P=cisplatine, CT=chemotherapie, EBRT= uitwendige radiotherapie (van het bekkengebied), LKD= lymfeklierdissectie, N/A=niet aanwezig, NS=niet statistisch significant, OS='overall' overleving, PFS=progressievrije overleving, St=stadium, VBT=vaginale brachytherapie, WAI=totale buikbestraling.

* Verschillende chemotherapieschema's; meestal AP of CEP (83%), gegeven voor of na EBRT.

schema zoals ook in de PORTEC-3-studie is toegepast. Deze studie is inmiddels gesloten na inclusie van ruim 800 patiënten en de resultaten worden afgewacht. Ditzelfde geldt voor de Nederlandse PORTEC-3-studie, die dankzij deelname door internationale groepen uit het Verenigd Koninkrijk, Australië/Nieuw-Zeeland, Canada, Italië en Frankrijk eind december 2013 de totale inclusie van 686 patiënten heeft bereikt. In PORTEC-3 wordt uitgebreide analyse van zowel de toxiciteit als door de patiënten gerapporteerde kwaliteit van leven verricht, om een optimale kosten-batenafweging van winst in overleving en progressievrije overleving versus de nadelige korte- en langetermijneffecten van

de combinatiebehandeling te kunnen maken. De resultaten van deze studies zullen belangrijke gegevens opleveren voor de effectiviteit van de verschillende adjuvante therapieën bij het hoogrisico-EC. Specifiek voor het sereus EC geldt dat in de subgroepen van 2 gerandomiseerde studies geen winst met adjuvante chemotherapie werd bereikt, terwijl dit in meerdere retrospectieve studies wel werd gezien. In een vergelijkende studie van de GOG bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd EC werd geen verschil gevonden in respons tussen de histologische typen.¹⁹ De vraag blijft dus of bij sereus EC adjuvante chemotherapie voldoende effectief is om tot overlevingswinst te

leiden of dat er alleen tijdelijke respons wordt bereikt. In een gerandomiseerde studie van de Deense DGCG met ENGOT/EORTC worden EC-patiënten met risicofactoren maar zonder lymfekliermetastasen gerandomiseerd tussen chemotherapie of observatie; hopelijk zal het aantal met sereus carcinoom voldoende zijn om deze vraag te kunnen beantwoorden. Zie *Tabel 2* voor een overzicht van de besproken studies.

Belangrijke recente ontwikkelingen zijn de moleculair-genetische analyse van EC en herkenning van moleculaire subgroepen.²⁰ Specifieke moleculaire kenmerken kunnen een significant betere of slechtere prognose voorspellen.^{21,22} Door individuele bepaling van tumoreigenschappen, onderzoek dat vaak al in het curettageweefsel kan plaatsvinden en een sterk voorspellende waarde heeft voor de moleculaire veranderingen die in het hysterectomiepreparaat worden gevonden, zullen in de nabije toekomst meer specifieke individuele adviezen ('behandeling op maat') kunnen worden gegeven, vooral voor de adjuvante therapie. De internationale groepen die in de PORTEC-3-studie samenwerken hebben het TransPORTEC-consortium opgericht om gezamenlijke moleculair-genetische studies te doen die het gedrag van de verschillende tumoren die binnen de groep hoogrisico-EC vallen te voorspellen, en met name prognostische en predictieve kenmerken te vinden die de indicatiestelling voor adjuvante therapie kunnen verfijnen en effectiviteit daarvan kunnen voorspellen.²³

Conclusie

In de casus van de patiënte met sereus EC werden in gezamenlijke besluitvorming over adjuvante therapie de verwachtingen, bijwerkingen en onzekerheden van adjuvante behandeling uitgebreid besproken. De nationale en internationale richtlijnen laten – gezien het agressieve karakter van dit type EC en het ontbreken van hard bewijs voor overlevingswinst van de verschillende adjuvante behandelingen – verschillende mogelijkheden ten aanzien van adjuvante therapie: uitwendige radiotherapie van het bekkengebied, adjuvante chemotherapie of een combinatie. In afwachting van de resultaten van de gerandomiseerde studies wordt in Nederland doorgaans geadviseerd voor stadium I-II hoogrisico-EC alleen radiotherapie te geven; voor stadium III is het risico hoger en zijn er meer gegevens om de combinatie van radiotherapie en chemotherapie te adviseren. Voor sereus EC blijft er onzekerheid over de rol van adjuvante chemotherapie, omdat dit tumortype zich agressief gedraagt, de responsduur vaak kort is

en in gerandomiseerde studies geen duidelijke overlevingswinst werd gezien. Deze casus illustreert dat recidieven – ondanks de vaak optredende diffuse metastasering – ook gelokaliseerd kunnen optreden. Een dergelijk recidief reageert vaak goed op radiotherapie, waarmee een goede palliatie, lokale controle en verlenging van het progressievrije interval worden bereikt. Of adjuvante chemotherapie dit recidief had kunnen voorkomen is de vraag; hopelijk zullen de resultaten van de PORTEC-3- en GOG-258-studies het antwoord geven. Naar verwachting zullen specifieke moleculair-genetische kenmerken in de toekomst meer zekerheid over de optimale behandeling en meer effectieve therapeutische mogelijkheden geven.

Referenties

1. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:763-71.
2. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. 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;375:816-23.
3. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125-36.
4. Benedetti PP, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707-16.
5. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980;56:419-27.
6. Creutzberg CL, Van Putten WL, Koper PC, et al. 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;355:1404-11.
7. Blake P, Swart AM, Orton J, 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. *Lancet* 2009;373:137-46.
8. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, 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. *Gynecol Oncol* 2004;92:744-51.
9. Klopp AH, Jhingran A, Ramondetta L, et al. Node-positive adenocarcinoma of the endometrium: outcome and patterns of recurrence with and without external beam irradiation. *Gynecol Oncol* 2009;115:6-11.
10. Secord AA, Geller MA, Broadwater G, et al. A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;128:65-70.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Slechts 15% van de patiënten met endometriumcarcinoom heeft een hoogrisicotype met een slechtere prognose.
2. Bij hoogrisico-endometriumcarcinoom is de winst van adjuvante chemotherapie en radiotherapie voor de ziektespecifieke en algehele overleving (nog) niet bewezen; resultaten van de PORTEC-3- en GOG-258-studies zullen belangrijke informatie hiervoor geven.
3. Recidieven van hoogrisico-endometriumcarcinoom kunnen met name in het para-aortale gebied geïsoleerd voorkomen; met radiotherapie wordt vaak opvallend goede palliatie, lokale controle en verlenging van het progressievrije interval bereikt.
4. Moleculair-genetisch onderzoek zal in de nabije toekomst hoogrisico-endometriumcarcinoom verdelen in specifieke subtypen, waardoor een betere individuele voorspelling van de prognose en van de effectiviteit van adjuvante therapie beschikbaar zullen komen.

11. Lee LJ, Viswanathan AN. Combined chemotherapy and radiation improves survival for node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012;127:32-7.

12. Yoon MS, Park W, Huh SJ, et al. A multicenter analysis of adjuvant therapy after surgery for stage IIIc endometrial adenocarcinoma: a Korean Radiation Oncology Group study (KROG 13-17). *Gynecol Oncol* 2015;138:519-25.

13. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. 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.

14. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, et al. 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;108:226-33.

15. Maggi R, Lissoni A, Spina F, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006;95:266-71.

16. Johnson N, Bryant A, Miles T, et al. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* CD003175-2011.

17. Hogberg T, Signorelli M, De Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010;46:2422-31.

18. McMeekin DS, Filiaci VL, Aghajanian C, et al. A randomized phase III trial of pelvic radiation therapy (PXRT) versus vaginal cuff brachytherapy followed by paclitaxel/carboplatin chemotherapy (VCB/C) in patients with high risk (HR), early stage endometrial cancer (EC): a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2014;134[2].

19. 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* 2007;106:16-22.

20. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67-73.

21. Church DN, Stelloo E, Nout RA, et al. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;107:402.

22. Bosse T, Nout RA, Stelloo E, et al. L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: pooled PORTEC trial results. *Eur J Cancer* 2014;50:2602-10.

23. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer: a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol* 2015;28:836-44.

Ontvangen 8 mei 2015, geaccepteerd 12 oktober 2015.

Alle gepubliceerde artikelen kunt u vinden op onze website:

www.ariesz.nl

Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.