

# ENDOMETRIUMTUMOREN

## 1.HISTOLOGISCHE SUBTYPES

### 1.1. WHO TYPERING (2003)

#### 1. Epitheliale tumoren

- Endometriaal carcinoma
  - Endometroid adenocarcinoma
    - Variant met squameuze differentiatie
    - Villoglandulaire variant
    - Secretoire variant
    - Trilhaardragende variant
  - Mucineus adenocarcinoma
  - Sereus adenocarcinoma
  - Heldercellig adenocarcinoma (clear cell)
  - Gemengdcellig adenocarcinoma
  - Spinocellulair carcinoma
  - Transitioneel cel carcinoma
  - Kleincellig carcinoma
  - Ongedifferentieerd carcinoma
  - Andere
- Endometriale hyperplasie
  - Niet-atypische hyperplasie
    - Eenvoudige
    - Complexe (adenomateuze)
  - Atypische hyperplasie
    - Eenvoudige
    - Complexe
- Endometriale poliep
- Tamoxifen-gerelateerde letsels

#### 2. Mesenchymale tumoren:

- Endometriale stromale tumoren
  - Endometriaal stromaal sarcoma, laaggradig
  - Endometriale stromale nodule
  - Ongedifferentieerd endometriaal sarcoma
- Tumoren van gladde spiervezels
  - Leiomyosarcoma
    - Epitheloide variant
    - Myxoide variant
  - Gladde spiertumor van onbekend maligne potentieel (STUMP)
  - Leiomyoma NOS
    - Histologische varianten
      - Mitotisch aktieve variant
      - Celrijke variant
      - Hemorrhagisch celrijke variant
      - Epitheloide variant
      - Myxoide variant
      - Atypische variant
      - Lipoleiomyoma variant
    - Groeipatroon varianten
      - Diffuse leiomyomatose
      - Dissecerend leiomyoma

- Intraveneuze leiomyomatose
  - Metastaserend leiomyoma
- Diverse mesenchymale tumoren
  - Gemengde endometriale stromale en gladde spierceltumor
  - Perivasculair epitheloid cel tumor
  - Adenomatoïde tumor
  - Andere

### **3. Gemengde epitheliale en mesenchymale tumoren**

- carcinosarcoma (MMMT)
- adenosarcoma
- carcinofibroma
- adenofibroma
- adenomyoma
  - atypisch polypoïde variant

## 2. CARCINOMEN

### 2.1. STAGING ONDERZOEKEN

Grondige anamnese, inclusief familiale en persoonlijke antecedenten (menopauzale status).

Klinisch onderzoek (met BD en gewicht) + gynaecologisch onderzoek.

Routinebiochemie + CA 125.

RX thorax.

Spiraal-CT abdomen - bekken.

RX mammografie (40-70 jaar, tenzij < 2 jaar).

Echografie gynaeco met endovaginale sonde.

EKG (eventueel longfunctie).

Curettagage (geen hysteroscopie) - eventueel endometriumbiopsie (bij hoog operatief risico).

Vanaf stadia II: cystoscopie, rectoscopie, MR bekken (voor curettagage), OON.

### 2.2. FIGO – CHIRURGISCHE STAGING – TNM GRADERING

<b>FIGO</b>	<b>TNM</b>		
Stadium 0	pTis		carcinoma in situ (endometriale intra-epitheliale neoplasmie EIN / atypische adenomateuze hyperplasie) endometriaal intra-epitheliaal carcinoma
Stadium IA	pT1a	G 1 2 3	tumor beperkt tot het endometrium
Stadium IB	pT1b	G 1 2 3	invasie van <1/2 van het myometrium
Stadium IC	pT1c	G 1 2 3	invasie van >1/2 van het myometrium
Stadium IIA	pT2a	G 1 2 3	enkel glandulaire endocervicale aantasting
Stadium IIB	pT2b	G 1 2 3	stromale cervicale invasie
Stadium IIIA	pT3a	G 1 2 3	invasie van de serosa en/of adnexe en/of positieve peritoneale cytologie
Stadium IIIB	pT3b	G 1 2 3	vaginale doorgroei of metastasen in de vagina

Stadium IIIC	pT3c	G 1 2 3	pelvische en/of para-aortische lymfekliermetastasen
Stadium IVA	pT4a	G 1 2 3	blaas en/of darmmucosa invasie
Stadium IVB	pM1		metastasen op afstand met inbegrip van intra-abdominale en/of inguinale lymfeklieren

G 1 2 3 is de histologische differentiatiegraad.

### Gradering:

Gradering gebeurt hoofdzakelijk op basis van de architecturale kenmerken van het carcinoma; de cytologische kenmerken spelen slechts in mindere mate een rol.

Architecturale G1: <5% van de niet-squameuze delen heeft een solied uitzicht

Architecturale G2: 6-50% van de niet-squameuze delen heeft een solied uitzicht

Architecturale G3: >50% van de niet-squameuze delen heeft een solied uitzicht.

De aanwezigheid van sterk atypische kernen (cytologische G3) laat toe de architecturale G1 en G2 met 1 te verhogen.

Deze gradering is enkel van toepassing op het endometroid type carcinoma (=type 1) en zijn varianten. Meestal wordt het mucineuze carcinoma ook op deze wijze gegradeerd.

Het uterien sereus carcinoma en clear cell carcinoma (=type 2) dienen niet gegradeerd te worden, zij worden steeds als G3 beschouwd.

Hetzelfde geldt voor het ongedifferentieerd carcinoma en het carcinosarcoma.

## 2.3. HISTOLOGISCHE SUBTYPES

Het histologisch type is een belangrijke prognostische factor.

In de grote groep van endometriumcarcinomen worden 2 types onderscheiden:

- type 1 carcinoma: endometroïde type en varianten, en het mucineus carcinoma
- type 2 carcinoma: uterien sereus carcinoma, clear cell carcinoma (heldercellig carcinoma)

Meer zeldzame, varianten: spinocellulair carcinoma, ongedifferentieerd carcinoma, ...

Het carcinosarcoma wordt tegenwoordig beschouwd als een carcinoma met sarcomateuze component, in tegenstelling tot de vroegere optie om het carcinosarcoma als een sarcoma te beschouwen.

### 1. Endometroïde carcinomen met of zonder squameuze differentiatie

- 85 % van de carcinomen van het corpus uteri
- gemiddelde leeftijd 59 jaar.
- varianten: villoglandulair, secretair, met cilia (trilhaardragend) of met squameuze differentiatie
- de prognose van de tumor wordt hoofdzakelijk bepaald door het stadium en in stadium I door de diepte van de myometriale infiltratie, de differentiatiegraad en de lymfeklierstatus + leeftijd (boven 50 jaar).
- in de groep van tumoren met squameuze differentiatie wordt de prognose bepaald door de differentiatiegraad van de glandulaire component.

- wordt voorafgegaan door atypische adenomateuze hyperplasie

## **2. Mucineus**

- zeldzaam.
- gemiddelde leeftijd 60 jaar
- goede prognose
- Histologisch = endocervicaal adenocarcinoma

## **3. Sereus (USC = uterine serous carcinoma)**

- 5 à 10 %
- 5-jaars overleving 25 %
- gemiddelde leeftijd 70 jaar
- G 3

## **4. Helderceelig ("clear cell")**

- $\pm$  4 %
- 5-jaars overleving 40 %
- gemiddelde leeftijd 65 jaar
- G 3

## **5. Endometriaal intra-epitheliaal carcinoma (EIC)**

- dit wordt beschouwd als voorloper van het type 2 carcinoma
- alhoewel niet invasief (stadium pTis) bestaat de kans dat een EIC zich in de buikholte zal verspreiden

## **6. Squameus**

- zeer zeldzaam
- gemiddelde leeftijd 63 jaar
- de diagnose kan enkel gesteld worden indien een primair carcinoma van de cervix is uitgesloten en indien er voldoende weefsel onderzocht is om een primair endometroid carcinoma met uitgebreide squameuze differentiatie uit te sluiten

## **7. Ongedifferentieerd**

- zeer zeldzaam
- grootceelig type
- kleinceelig type = oat cell carcinoma (neuro-endocriene type)

## 8. Gemengd

- 2 (of meerdere) van de vorige types komen samen voor
- enkel indien het tweede type > 10 % van het tumorvolume inneemt
- 5 à 10 % van de endometriumcarcinomen
- van zodra er 25% van de tumor een hooggradig tumortype betreft (USC, heldercellig) zal de tumor zich gedragen als deze hooggradige component

## 9. Carcinosarcoma

- het carcinosarcoma wordt beschouwd als een carcinoma met sarcomateuze component (monoclonale theorie).
- onderscheid wordt gemaakt tussen de tumoren waar de sarcomateuze component homologe elementen (fibrosarcoma, endometriaal stromaal sarcoma, leiomyosarcoma) bevat of heterologe elementen (chondrosarcoma, osteosarcoma, melanoma, rhabdomyosarcoma,...)
- gemiddelde leeftijd is 65 jaar. Prognose is slecht. Deze wordt nog slechter indien de carcinomateuze component een type 2 carcinoma is.

## 10. Andere types

Andere types carcinomen komen voor maar zijn uiterst zeldzaam.

## 2.1. BEHANDELING

### TYPE I

#### 1. Bij operabele patiënten:

Stadium 0:

- heekunde:
  - > extrafaciale hysterectomie met bilaterale adnexectomie + peritoneale cytologie
- adjuvante therapie:
  - > geen

Stadium I:

- heekunde:
  - > IA G1-2: hysterectomie met bilaterale adnexectomie en peritoneale cytologie
  - > IB G1: hysterectomie met bilaterale adnexectomie en peritoneale cytologie
  - > IB G2 <2 cm: hysterectomie met bilaterale adnexectomie en peritoneale cytologie
  - > IB G2 >2 cm: ook pelvische klieren
  - > IC en alle G3: hysterectomie met bilaterale adnexectomie en peritoneale cytologie met pelvische lymfadenectomie via laparotomie of laparoscopie (volgens het gewicht, vorige operaties, grootte uterus, descensus, leeftijd en algemene toestand): min. 6 lymfeklieren per zijde.
  - > zo pre- en peroperatieve bevindingen van vergrote para-aortale klieren, positieve pelviene klieren (vriescoupe), serosale doorbraak en/of adnexe meta's: lymfadenectomie tot aan de mesenterica inferior
  - > alle IC en alle G3:

- RT vaginakoepel
  - indien onvoldoende lymfeklieren verwijderd: RT pelvis + vaginakoepel
- > indien pN+ op pelvisch niveau: RT pelvis +/- boost
- > indien pN+ op hoger niveau: RT pelvis + para-aortisch +/- boost
- > indien geen of niet-representatieve lymfadenectomie werd uitgevoerd, kan gekozen worden tussen heringreep en pelviene radiotherapie
- adjuvante radiotherapie:

#### Stadium II:

- heekunde:
  - > stadium IIa : cfr. stadium I
  - > stadium IIb : bij jonge patiënten in goede algemene toestand wordt een Wertheim-Meigs ingreep uitgevoerd (radicale hysterectomie + bilaterale adnexectomie + lymfadenectomie in bekken ± para-aortisch – cfr. stadium I) + peritoneale cytologie
- adjuvante radiotherapie:
  - > indien Wertheim-Meigs ingreep en pN0: geen RT
  - > indien alleen hysterectomie + BSO en pN0: centropelvische radiotherapie

#### Stadium III:

- heekunde:
  - > hysterectomie met bilaterale adnexectomie en peritoneale cytologie met pelvische en para-aortale (tot mesenterica inferior) lymfadenectomie en omentectomie
- adjuvante radiotherapie:
  - > de betekenis van een positieve peritoneale cytologie is niet gekend; er wordt dan ook geen therapeutisch gevolg aan gegeven
  - > eventueel kan stadium IIIA chemotherapie krijgen
  - > indien klieren aangetast zijn tot de arteria mesenterica inferior:
    - chemotherapie Taxol-Carboplatinum
    - RT pelvis ± lumbo-aortisch

#### Stadium IV (zie ook metastasen):

- heekunde:
  - > enkel van nut in geselecteerde gevallen

Indien de tumor receptor positief is, kan een progestageen behandeling ingesteld worden (vb. MPA 500 mg/d, met eventueel vermindering naar 200 à 300 mg/d na 3 maanden).

Anders kan chemotherapie Taxol-Carboplatinum gegeven worden, alsook palliatieve bestraling.

## 2. Bij medisch inoperabele patiënten:

#### Stadium I:

- intra-uteriene radiotherapie bij beperkte tumordiameter (<4 cm)
- uitwendige pelvische bestraling aangewezen tot 50 Gy met brachytherapie boost

Stadium II:

- uitwendige pelvische bestraling tot 50 Gy met brachytherapie boost

### **3. Bij uitgesproken peritoneale metastasering:**

Neo-adjuvante chemotherapie: Taxol-Carboplatinum.

Herevaluatie naar operabiliteit na 3 kuren.

Debulking met excisie eventuele Trocart-insteek.

Radiotherapie te individualiseren.

## **TYPE II**

De prognose bij sereuze en clear cell endometriumtumoren is slecht met een 5-jaars overleving van respectievelijk  $\pm$  25 en 40%.

Deze tumoren komen voor op een ietwat hogere leeftijd dan de endometroïde adenocarcinomen.

In tegenstelling tot de endometroïde ( $\pm$  squameuze differentiatie) adenocarcinomen die in 50 à 60% recidiveren in het klein bekken, hervallen de clear cell en de sereuze tumoren voornamelijk ( $\pm$  60 %) buiten het kleine bekken.

De sereuze tumoren gedragen zich zoals het ovariumcarcinoom (ascites, peritoneale carcinomatose, bovenbuiklokalisaties), daarom worden ze best gestadieerd als ovariële carcinomen, inclusief omentectomie.

Clear cell carcinomen zaaien uit vooral in de bovenbuik (zonder peritoneale carcinomatose), lever, longen, en af en toe bot en hersenen.

Zowel clear cell als sereuze carcinomen zijn gevoelig voor chemotherapie (AP) bij recidief, doch er zijn geen gerandomiseerde studies in adjuvante setting.

(Carboplatinum kan bij slechte nierfunctie ( GFR < 60ml/min) of bij slechte algemene toestand overwogen worden).

Heelkunde:

- cfr. type I met aanvullend inspectie bovenbuik en omentectomie, eventueel na neo-adjuvante chemotherapie
- dit dient ook te gebeuren voor endometriaal intra-epitheliaal carcinoma, dat uitgebreid abdominaal kan verspreiden, zelfs zonder invasie in het endometrium

Adjuvante radiotherapie:

- cfr. type I, G3

Adjuvante chemo:

- VWOG-studie voor goed gestadieerde stadium I tumoren: chemo vs. niet-chemo
- vanaf stadium III: cfr. type I

## **CARCINOSARCOMA**

Het carcinosarcoma wordt behandeld zoals een type II carcinoma.



## **2.2. LOCALE RECIDIEVEN**

NMR klein bekken met aanvullend bilan en PET-scan.

Best wordt ook een immunohistochemische bepaling van hormonale receptoren uitgevoerd.

### **1. In vroeger bestraald gebied:**

Bij sommige patiënten moet chirurgie (eventueel zelfs exenteratie – cfr. Cervixcarcinoma) overwogen worden. Bij inoperabiliteit moet de haalbaarheid van herbestraling bekeken worden in functie van het verlopen tijdsinterval, de overlapping van het eventuele huidige en vroegere bestralingsveld.

### **2. Niet in bestraald gebied:**

Wanneer het recidief niet in bestraald gebied voorkomt, geniet bestraling eventueel in combinatie met brachytherapie eventueel in combinatie met heekunde de voorkeur. Bij sereuze en heldercellige tumoren kan bij intraabdominale spreiding chemotherapie en chirurgie (intervaldebulking) overwogen worden.

Indien het recidief niet meer voor operatie of radiotherapie in aanmerking komt, dient een algemene behandeling overwogen te worden.

## **2.3. METASTASEN**

### **1. Receptor positieve tumoren:**

Progestagenen: men start met 500 mg MPA per dag per os. Na een 3-tal maand kan de dosis verminderd worden naar 200 à 300 mg/dag.

Indien een goede respons bekomen werd met MPA, kan bij recidief, een proeftherapie met Tamoxifen of eventueel een andere hormonale therapie overwogen worden (bv. aromatase inhibitoren in compassionated use: zie verder).

### **2. Receptor negatieve tumoren:**

De voorkeursbehandeling is chemotherapie met Taxol-Carboplatinum.

Er worden drie cycli toegediend, waarna re-evaluatie. Het heeft waarschijnlijk weinig zin om meer dan 6 à 8 cycli toe te dienen.

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

Als tweedelijns chemo en platinumresistentie, kan Adria mono gegeven.

### **3. De receptorstatus is niet gekend:**

Zo er geen bedreigende lokalisaties zijn geniet een proeftherapie met MPA de voorkeur.

Bij slecht gedifferentieerde tumoren, bij recidieven binnen de 3 jaar na de primaire behandeling en/of bij falen van een hormonale behandeling, wordt eventueel chemotherapie toegepast.

#### **4. Bij solitaire metastasen:**

Bij solitaire metastasen kan een resectie en/of bestraling overwogen worden, zeker wanneer het interval tussen de metastasen en de primaire tumor zeer lang ( $\geq 3$  jaar) was.

#### **5. Symptomatische metastasen:**

Deze kunnen in aanmerking genomen worden voor palliatieve bestraling.

### **2.4. FOLLOW-UP**

Het eerste en tweede jaar om de 3 à 6 maand, het derde, vierde en vijfde jaar om de 6 maanden, nadien om het jaar.

De follow-up gebeurt door een goede anamnese, een klinisch onderzoek met PPA.

Cytologisch onderzoek van de vaginakoepel om de 6-12 maanden.

Technische onderzoeken enkel op indicatie.

### **2.5. HORMONALE THERAPIE**

#### **1. Progestagenen:**

Medroxyprogesterone acetaat (Provera°, Megace°).

Dosis: 400-500 mg/dag po als startdosis. Dit kan verlaagd worden naar 200 à 300 mg/dag na 2 à 3 maand bij nevenwerkingen.

Nevenwerkingen: gewichtstoename, oedemen, trombo-embolisch effect.

#### **2. Tamoxifen:**

Nolvadex°, Tamizam°, Tamoplex°, Tamoxifen°: 20 mg/dag.

Nevenwerkingen: vapers, trombo-embolische problemen.

#### **3. Aromatase-inhibitoren:**

Letrozole (Femara°), anastrozole (Arimidex°), exemestane (Aromasin°).

Nevenwerkingen zijn een gevolg van oestrogeendeprivatie: warmteopwellingen, vaginale droogte, haaruitdunning, osteoporose, cholesterolstijging, ....

Cave: 2, 3 : enkel in compassionate use.

### **3. SARCOMEN**

#### **3.1. STAGING ONDERZOEKEN**

Grondige anamnese inclusief persoonlijke antecedenten.

Klinisch onderzoek + gynaecologisch onderzoek.

Biochemie routine, er zijn geen merkers voor deze tumoren behalve CA 125 voor gemengde maligne Mülleriaanse tumoren.

Spiraal-CT abdomen-thorax.

Vaginale echografie.

KST bekken.

Bij gefixeerde tumoren: OON met biopsiename, cystoscopie, Rx colon, eventueel rectoscopie of coloscopie.

#### **3.2. STADIUMINDELING (FIGO)**

Cfr. endometriumcarcinoom.

I	Sarcoom beperkt tot de uterus
II	Sarcoom beperkt tot uterus en cervix
III	Sarcoom beperkt tot pelvis
IV	Extrapelvien sarcoom

Voor de uteriene sarcomen is de TNM-klassificatie niet van toepassing.

Voor de gradering wordt het onderscheid gemaakt tussen laaggradige sarcomen en hooggradige sarcomen. De criteria om dit onderscheid te maken, zijn afhankelijk van het type sarcoom.

#### **3.3. HISTOLOGISCHE INDELING**

Gynaecologische sarcomen zijn zeldzaam. Ze kunnen voorkomen in alle gynaecologische organen (uterus, ovarium, cervix, vagina of vulva), ze zijn evenwel het meest frequent in het corpus uteri.

Het leiomyosarcoma en het carcinosarcoom (maligne Mülleriaans gemengd sarcoom) zijn de twee meest frequente tumoren. Het carcinosarcoom wordt tegenwoordig beschouwd als een carcinoom met sarcomateuze component en wordt dan ook besproken bij de endometriale carcinomen. In de ovaria is het carcinosarcoma het meest frequent. Het rhabdomyosarcoom is extreem zeldzaam en komt het meest voor bij pasgeborenen en jonge meisjes (vaginaal, soms cervicaal). De andere sarcomen komen voor op latere leeftijd (gemiddeld  $\pm$  65 jaar).

##### **1. Indeling:**

###### **1.1. Gladde spierceltumoren**

- leiomyoma

- leiomyoma varianten
  - > celrijk leiomyoma
  - > epitheloïd leiomyoma
  - > myxoid leiomyoma
  - > atypisch leiomyoma (= bizar)
  - > mitotisch actief leiomyoma (verhoogd aantal mitosen: 5 à 15 mitosen/10 HPF)
- leiomyoma met onzeker maligne potentieel (= STUMP: Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential). Deze tumoren hebben een verhoogde cellulariteit, geringe cytologische atypieën en een verhoogd aantal mitosen. Deze microscopische kenmerken kwalificeren voor een verhoogde waakzaamheid doch zijn onvoldoende voor de diagnose van een leiomyosarcoom.
- leiomyosarcoma: de diagnose wordt gemaakt op basis van de aanwezigheid van verhoogd aantal mitosen/HPF, atypieën en coagulatie necrose
- gladde spierceltumoren met ongewoon groeipatroon
  - > diffuse leiomyomatosis
  - > intraveneuze leiomyomatosis
  - > goedaardig metastaserend leiomyoma
  - > peritoneaal leiomyoma
  - > diffuse peritoneale leiomyomatosis

#### 1.2. Tumoren van het endometriaal stroma

- endometriaal stromale nodule
- endometriaal stromaal sarcoom (vroeger: laaggradig endometriaal stromaal sarcoom)
- andere (o.a. uteriene tumoren met kenmerken van ovariële sex cord stromale tumoren, gladde spiercellen, endometrioïde differentiatie, ..)

#### 1.3. Varia

- hooggradig uterinen sarcoom (vroeger: hooggradig endometriaal stromaal sarcoom)
- homologe: angiosarcoom, maligne fibreus hystiocytoma
- heterologe: rhabdomyosarcoom, osteosarcoom, chondrosarcoom, liposarcoom...

#### 1.4. Gemengde Mullerse tumoren

- adenofibroma: goedaardig
- laaggradig maligne = adenosarcoma (met homologe en/of heterologe elementen)
- hooggradig maligne = carcinosarcoma (met homologe en/of heterologe kenmerken). De termen carcinosarcoom en MMMT (Malignant Mixed Mullerian Tumor) worden door elkaar gebruikt. Dit type tumor wordt beschouwd als een carcinoma

Homoloog: de tumor bestaat uit elementen die normaal in de genitale tractus voorkomen.

Heteroloog slaat op elementen die normaal niet in de genitale tractus voorkomen zoals botweefsel, kraakbeen, gestreepte spier, vetweefsel, enz...

### **3.4. HISTOLOGIE EN PROGNOSTISCHE FACTOREN**

#### **1. Leiomyosarcoma:**

De diagnose berust op de aanwezigheid van mitosen, atypieën en coagulatie necrose. Alle variaties zijn evenwel mogelijk en op basis daarvan wordt een onderscheid gemaakt tussen atypische en mitotisch actieve leiomyomen, gladde spierceltumoren met ongekende maligne potentiaal (STUMP) en leiomyosarcomen.

Belangrijkste prognostische factoren zijn het stadium en de myometriale invasiediepte.

## **2. Endometriaal stromaal sarcoma:**

Het histologisch beeld van de stromale nodule en het endometriaal stromaal sarcoom is gelijkaardig. Ze bevatten spoelvormige cellen met kernpleomorphisme en een mitotische activiteit die in meer dan 90% van de gevallen lager is dan 3/10 HPF. In meer dan de helft van de gevallen zijn mitosen zelfs afwezig. In uitzonderlijke gevallen zijn tot 15 mitosen per 10 HPF beschreven. Het onderscheid tussen beide ligt in de scherpe grens met het omgevend myometrium voor de stromale nodule, waar het endometriaal sarcoom met onregelmatige uitlopers myometrium, venen en lymfevaten infiltreert.

## **3. Ongedifferentieerd sarcoma:**

Ongedifferentieerde uteriene sarcomen hebben deze endometriaal stromaal-cel gedifferentieerde kenmerken niet. Deze tumoren tonen vaak een uitgesproken pleomorfisme, anaplasie, abnormale mitotische figuren, hoge mitotische activiteit (> 20/10 HPF) en necrose.

## **4. Vijfjaarsoverleving:**

De vijfjaarsoverleving bij het uterine leiomyosarcoma, ongedifferentieerd uterine sarcoma en de carcinosarcomen kan geschat worden op  $\pm 50\%$  in stadium I en II en op  $\pm 10\%$  in de stadia III-IV. De zuivere mesenchymale tumoren metastaseren snel en hematogeen (frequent in longen en lever).

Carcinosarcomen daarentegen volgen het metastaseringspatroon van endometriale carcinomen en verspreiden zich via de lymfebanen en intraperitoneaal. De prognose is bijzonder somber wanneer bij de primaire ingreep resttumor achterbleef.

De endometriaal stromale nodule is goedaardig. De enige predictor voor recidief van het endometriaal stromaal sarcoom is het stadium. Tumoren in stadium I recidiveren in 36% van de gevallen en hebben een overleving van 92%. Tumoren in stadium III en IV recidiveren in 76% en hebben een overleving van 66%. Deze tumoren recidiveren meestal laat en meestal in bekken of abdomen. Hematogene metastasen zijn zeldzaam.

## **3.5. BELEIDSLIJNEN**

### **1. Chirurgie:**

Heelkunde is het belangrijkste onderdeel van de behandeling.

Hysterectomie met bilaterale salpingo-oophorectomie is de standaardbehandeling. Bij jonge patiënten met uterine leiomyosarcoom kunnen de ovaria in situ blijven. Bij endometriale carcinosarcomen en stromale sarcomen worden de ovaria best mee verwijderd. Praktisch streeft men ernaar om alle tumor te verwijderen en bloc, zonder adhaesies los te maken. Infracolische omentectomie wordt aanbevolen bij ovariële sarcomen, bij carcinosarcomen en eventueel ook bij uteriene sarcomen met doorgroei door de serosa. Bij hooggradige tumoren heeft het verwijderen van metastasen of lokalisaties verspreid in de buikholte weinig zin gezien de meeste patiënten (microscopische) metastasen op afstand hebben.

Ovariële carcinosarcomen zijn aggressiever dan de zuiver epitheliale types en in een kleiner aantal is een optimale debulking haalbaar.

Endometriale stromale nodules zijn goedaardig en excisie is voldoende. Endometriale stromale sarcomen zijn laaggradig en hormoongevoelig en worden chirurgisch behandeld met hysterectomie en bilaterale salpingo-oophorectomie (cfr hormoongevoeligheid). Bij vroegtijdige stadia is een lymfadenectomie niet geïndiceerd. De diagnose wordt vaak gemist bij curettage en/of hysteroscopie. Men moet er op bedacht zijn bij patiënten met

'recidiverende stromale nodules' of de diagnose van recidiverende myomen. Eventuele metastatische letsels worden mee verwijderd.

Bij recidief is chirurgie dikwijls aangewezen.

De hoge overleving is mede te wijten aan de hormonale gevoeligheid (voornamelijk progestageen) alsook heelkundige resecties.

## **2. Adjuvante behandeling (radicale ingreep):**

Bij endometriaal stromale nodule, endometriaal stromaal sarcoom en gladde spierceltumoren verschillend van het leiomyosarcoom heeft adjuvante behandeling geen zin.

Bij leiomyosarcomen, carcinosarcomen en ongedifferentieerde sarcomen is geen nut aangetoond van routine adjuvante chemotherapie

Niet gerandomiseerd onderzoek suggereert dat pelvische bestraling de kans op lokaal recidief vermindert, evenwel zonder verschil in overleving. Door de resultaten van de gerandomiseerde EORTC studie wordt routinematig geen adjuvante radiotherapie toegediend (eventueel individualisatie).

## **3. Niet-radical ingreep en recidieven:**

### 3.1. Endometriaal stromaal sarcoom

Bij voorkeur relaparotomie.

De eerstelijns behandeling zijn progestagenen (cfr endometriumcarcinoma). De behandeling wordt doorgegeven zolang de respons aanhoudt. Bij stabilisatie wordt de aanpak individueel bepaald.

Bij progressie na respons op progestagenen kan overgeschakeld worden op Tamoxifen (20 mg/dag), LHRH agonisten of aromatase inhibitoren (alleen in compassionate use). Bij verdere progressie kan een chemotherapie overwogen worden cfr week-deel sarcomen of een studieprotocol.

### 3.2. Leiomyosarcoma

De eerstelijns behandeling is chemotherapie: adriamycine heeft momenteel de beste resultaten in monotherapie. Ifosfamide is eveneens actief. Ondanks een betere response rate, is er geen bewezen nut op de overleving van combinatietherapie.

Bij progressie is de verdere aanpak louter palliatief of kunnen nieuwe producten uitgetest worden.

Bij een solitair recidief in het klein bekken kan chirurgie en/of radiotherapie overwogen worden.

### 3.3. Varia

Angiosarcomen, rhabdomyosarcomen, ... worden behandeld zoals de weke delen sarcomen.

Ongedifferentieerde uteriene sarcomen beantwoorden het best aan ifosfamide, doch de ervaring is beperkt.

Rhabdomyosarcomen bij jonge meisjes en pasgeborenen vergen een multidisciplinaire aanpak (cfr. pediatrie). Deze tumoren zijn meer chemo- en radiosensitief dan de andere maligne gynaecologische sarcomen. Een combinatie van vincristin, doxorubicin en cyclofosfamide of een combinatie van ifosfamide en etoposide kunnen gebruikt worden.

Neo-adjuvante chemotherapie reduceert vaak de uitgebreidheid van de chirurgie.

In sommige gevallen is radiotherapie geïndiceerd.