

Cervixcarcinoom versie 2020 (2)

Richtlijnen VOOR ONDERZOEK EN BEHANDELING VAN MALIGNIE TUMOREN VAN DE CERVIX

Inhoud

Inleiding	3
Hoofdstuk 1 Histologische classificatie (WHO)	4
Hoofdstuk 2 FIGO stadiumindeling en TNM classificatie (1,2).....	5
Hoofdstuk 3 Diagnostiek	7
Hoofdstuk 3.1 Klinische diagnostiek	7
Hoofdstuk 3.2 Histologische diagnostiek	7
Hoofdstuk 3.3 Beeldvormende diagnostiek.....	7
Hoofdstuk 3.4 Laboratoriumdiagnostiek	7
Hoofdstuk 4 Therapie.....	8
Hoofdstuk 4.1 Operatieve therapie	8
Hoofdstuk 4.2 Fertiliteitssparende opties.....	10
Hoofdstuk 4.3 Radiotherapie (RT).....	10
Hoofdstuk 4.3.1 Postoperatieve radiotherapie.....	10
Hoofdstuk 4.3.2 Primaire, in opzet curatieve radiotherapie.....	11
Hoofdstuk 4.3.3 Salvage radiotherapie	13
Hoofdstuk 4.3.4 Palliatieve radiotherapie.....	13
Hoofdstuk 4.4 Palliatieve chemotherapie.....	13
Hoofdstuk 5 Follow-up	14
Hoofdstuk 6 Recidieven.....	15
Hoofdstuk 7 Appendices	16
Appendix 1 FIGO stadiëring	16
Appendix 2 Schema primaire behandeling cervixcarcinoom	17
Appendix 3 Schema aanvullende behandeling cervixcarcinoom na operatie.....	19
Hoofdstuk 8 Referenties.....	20

Inleiding

Incidentie

Baarmoederhalskanker werd in Nederland in 2019 bij 912 vrouwen vastgesteld. Gecorrigeerd voor de leeftijdsopbouw van de vrouwelijke bevolking (ESR) is de incidentie, na een aanvankelijke daling vanaf 1989, tussen 2001 en 2019 weer gestegen van 6,6 naar 9,9 per 100.000 vrouwen [IKNL 2020, www.cijfersoverkanker.nl].

Vanaf 1989 is het aantal patiënten met een vroeg stadium, FIGO stadium I, ongewijzigd rond 75%. Het aantal vrouwen met een FIGO stadium II is licht gedaald (van 8% naar 5%), en het relatieve aandeel vrouwen met een hoger stadium (FIGO III en IV) is juist toegenomen van 14% naar 17%. De verschuiving heeft waarschijnlijk te maken met geringe wijzigingen in FIGO/TNM-definities en betere diagnostische methoden (upstaging). Deze verschuiving lijkt geen verband te houden met betere screening, want dan had het percentage hoge stadia moeten dalen.

Sterfte

De meest recente sterftecijfers zijn uit 2018. In dat jaar overleden 217 vrouwen aan baarmoederhalskanker; 1,86 per 100.000 vrouwen (ESR). Dat is de afgelopen 15 jaar niet wezenlijk veranderd.

Overleving

De ziektespecifieke 5 jaars overleving in alle patiënten met een vroeg stadium cervixcarcinoom is 92% (eigen data). De ziektespecifieke 5 jaarsoverleving in patiënten met FIGO stadium IB1 is 94%, in patiënten met een stadium IB2 85% en in stadium IIA 89%.

Voor de hogere stadia wordt er een 5 jaars overleving bij stadium IIB ziekte van 66% gezien, bij stadium III van ongeveer 40% en bij stadium IVA ziekte van 22%. In patiënten met een stadium IVB cervixcarcinoom is er een 5 jaars overleving van 9%.

Hoofdstuk 1 Histologische classificatie (WHO)

Histologisch worden de maligne tumoren van de cervix als volgt ingedeeld:

1. Primaire tumoren

- Plaveiselcelcarcinoom
 - Plaveiselcelcarcinoom, HPV-associated
 - Plaveiselcelcarcinoom, HPV-independent
 - Plaveiselcelcarcinoom, not otherwise specified (NOS)

- Adenocarcinoom
 - Adenocarcinoom, HPV-associated
 - Adenocarcinoom, HPV-independent, gastric type
 - Adenocarcinoom, HPV-independent, clear cell type
 - Adenocarcinoom, HPV-independent, mesonephric type
 - Adenocarcinoom, HPV-independent, NOS
 - Endometrioïd adenocarcinoom
 - Adenocarcinoom NOS

- Overige carcinomen
 - Carcinosarcoom
 - Adenosquameus carcinoom of mucoepidermoid carcinoom
 - Adenoid basaal carcinoom
 - Ongedifferentieerd carcinoom

- Neuroendocriene tumoren
 - Neuroendocriene tumor, graad 1
 - Neuroendocriene tumor, graad 2
 - Kleincellig neuroendocrien carcinoom
 - Grootcellig neuroendocrien carcinoom
 - Gemengd kleincellig neuroendocrien carcinoom
 - Gemengd grootcellig neuroendocrien carcinoom

- Gemengde epitheliale en mesenchymale tumoren
 - Adenosarcoom

- Maligne kiemceltumoren
 - Yolk sac tumor NOS
 - Choriocarcinoom NOS

- Overige tumoren
 - Lymfomen
 - Sarcomen
 - Melanomen

2. Secundaire tumoren (metastasen)

Hoofdstuk 2 FIGO stadiumindeling en TNM classificatie (1,2)

Het cervixcarcinoom wordt gestadieerd volgens de FIGO en de TNM classificatie.

Bij de TNM-classificatie maakt men onderscheid in:

- Klinische classificatie met prefix 'c'
- Pathologische classificatie met prefix 'p'

De volgende veranderingen zijn doorgevoerd in de FIGO 2018 classificatie tov de classificatie van 2009:

- De lineaire extensie wordt niet meer meegenomen bij stadium IA1 en IA2 tumoren
- Radiologie (toevoeging 'r') en pathologie (toevoeging 'p') kunnen worden toegevoegd om de allocatie naar een ander stadium aan te geven o.b.v. beeldvorming of pathologie
- Bij para-aortale klieren was er in 2009 sprake van stadium IVB en in de FIGO 2018 is dat stadium IIC2

TNM	Omschrijving	FIGO
Tis	Carcinoma in situ	-
T1	Beperkt tot de cervix uteri	I
T1A	Invasief carcinoom dat alleen middels microscopisch onderzoek kan worden gediagnostiseerd, met maximale invasiediepte ≤ 5 mm	IA
T1A1	Invasiediepte ≤ 3 mm	IA1
T1A2	Invasiediepte > 3 mm en ≤ 5 mm	IA2
T1B	Alle andere gevallen van stadium I	IB
T1B1	Afwijking met invasiediepte > 5 mm en ≤ 2 cm in diameter	IB1
T1B2	Afwijking > 2 cm en ≤ 4 cm in diameter	IB2
T1B3	Afwijking > 4 cm in diameter	IB3
T2	Tumoruitbreiding in bovenste 2/3 van de vagina of in het parametrium, maar niet reikend tot de bekkenwand.	I
T2A	Betrokkenheid bovenste 2/3 vagina, maar geen infiltratie van het parametrium	IIA
T2A1	Tumordiameter ≤ 4 cm	IIA1
T2A2	Tumordiameter > 4 cm	IIA2
T2B	Tumorinfiltratie in het parametrium	IIB
T3	Tumoruitbreiding in het onderste 1/3 deel van de vagina en/of in het parametrium tot aan de bekkenwand en/of gevallen met hydronefrose of een niet-functionerende nier (dit geldt niet als de nierafwijking door een andere afwijking veroorzaakt wordt), en/of lymfadenopathie pelvien of para-aortaal.	I
T3A	Tumor tot in onderste 1/3 vagina (zonder tumoruitbreiding tot aan de bekkenwand)	IIIA
T3B	Tumoruitbreiding tot aan de bekkenwand en/of hydronefrose	IIIB
N1	Betrokkenheid pelviene en/of para-aortale lymfklieren (met toevoeging 'r' en 'p')	
	Pelviene lymfkliermetastasen	IIIC1
	Para-aortale lymfkliermetastasen	IIIC2
T4	Tumorinfiltratie van het slijmvlies van de blaas (PA bewezen, dus niet bij alleen bulleus oedeem) of het rectum	IVA
M1	Afstandsmetastasen (inclusief betrokkenheid supraclaviculaire en mediastinale lymfklieren of lymfklieren op afstand, en intraperitoneale uitbreiding, maar niet de pelviene serosa (=T4A), ovarium (=T4A) of vagina (=T2A of T3A))	IVB

Hoofdstuk 3 Diagnostiek

Hoofdstuk 3.1 Klinische diagnostiek

Klinische stadiëring (gynaecologisch onderzoek) vindt poliklinisch plaats (mits de patiënt goed te onderzoeken is en er sprake is van beperkte ziekte) of in narcose. Dit wordt gedaan door een gynaecoloog-oncoloog en radiotherapeut. Als blijkt dat er bij onderzoek in narcose een indicatie is voor primaire (chemo)radiatie, dan zullen er goudmarkers worden geplaatst. Cystoscopie en rectoscopie maken geen verplicht onderdeel uit van de FIGO stadiering en er wordt geadviseerd dit alleen op indicatie te verrichten.

Hoofdstuk 3.2 Histologische diagnostiek

Stadium IA

De diagnose wordt gesteld door onderzoek van conisatiepreparaat of liexcisiepreparaat. Indien micro-invasie in een liexcisiepreparaat wordt vastgesteld, dan is dit vaak een toevallsbevinding. Indien in een biopt aanwijzingen worden gevonden voor micro-invasie, dan heeft een conisatie de voorkeur. Dit kan worden uitgevoerd middels een LLETZ (in één stuk) of met een mes (cold knife cone).

Stadium IB-IV

De diagnose zal op verschillende wijzen gesteld worden. Vaak door biopsie van macroscopisch verdachte afwijkingen, soms door middel van gerichte bioptering bij colposcopie.

Hoofdstuk 3.3 Beeldvormende diagnostiek

Er worden standaard een X-thorax en een MRI van de onderbuik gemaakt. Bij stadium IB1 en IB2 cervixcarcinoom en bulky (2,0-2,5 cm) of suspecte klieren op de MRI wordt daarnaast een PET/CT gemaakt. Deze PET/CT dient ter uitsluiting van metastasen op afstand. Bij tumoren groter dan 4 cm (stadium IB3) wordt een PET/CT gemaakt, ongeacht de grootte van de klieren op de MRI. Indien er sprake is van FDG positieve klieren op de PET/CT, dan is het van belang PA te verkrijgen middels punctie of tijdens de Wertheim (vriescoupe).

Voor alle gevallen:

Bij metastasering op afstand kan de diagnostiek gericht worden uitgebreid.

Hoofdstuk 3.4 Laboratoriumdiagnostiek

Hb, Ht, trombocyten, leukocyten, lever- en nierfunctie.

Tumormarkers:

SCC bij plaveiselcelcarcinoom

CEA en CA-125 bij adenocarcinoom

SCC, CEA en CA-125 bij adenosquameus carcinoom

Hoofdstuk 4 Therapie

Hoofdstuk 4.1 Operatieve therapie

Stadium IA

1. Invasiediepte ≤ 3 mm (IA1) (onafhankelijk van vaatinvase) dan:
 - Conisatie
 - Eenvoudige hysterectomie zonder noodzaak van adnexextirpatie (evt. vaginaal)
2. Invasiediepte $>3 - \leq 5$ mm (IA2) zonder histologische aanwijzingen voor vaatinvase
 - Conisatie
 - Eenvoudige hysterectomie zonder noodzaak van adnexextirpatie (evt. vaginaal)
3. Invasiediepte $>3 - \leq 5$ mm (IA2) met vaatinvase:
 - Wertheim type Meigs (Querleu classificatie type B2 radicale hysterectomie met medenemen pelviene lymfklieren).

Indien, na een liseexcisie (niet in één stuk), de lineaire uitbreiding aan het oppervlak niet geheel kan worden gereconstrueerd, dan wordt bij een invasiediepte ≤ 3 mm een beperkte ingreep (zie boven bij punt 1) uitgevoerd en bij een invasiediepte van $>3 - \leq 5$ mm een beleid als bij invase $>3 - \leq 5$ mm met vaatinvase (zie boven).

Bij multifocale micro-invasieve laesies wordt bij het bepalen van het FIGO stadium, en dus de behandeling, uitgegaan van de grootste laesie.

Bij een lineaire extensie van >7 mm (dus volgens de oude FIGO classificatie van 2009 stadium IB1) wordt een Wertheim Meigs gedaan.

Stadium IB1, IB2 en IIA1

1. Tumorgrootte ≤ 2 cm en invasiediepte <10 mm
 - Wertheim type Meigs per laparotomie (in afwachting van meer data betreffende de robot)
2. Tumor >2 cm en/of ≥ 10 mm invasiediepte of IIA1:
 - Wertheim Okabayashi (Querleu classificatie type C2 radicale hysterectomie met medenemen van pelviene lymfklieren) per laparotomie.
 - Indien er peroperatief sprake blijkt van een metastase in de lymfklieren, dan zal alleen een debulking van afwijkende klieren plaatsvinden. De uterus en rest van de klieren blijven in situ. Er kan overwogen worden om de communisklieren te verwijderen ter bepaling van de grootte van het radiotherapieveld. In principe zal één adnex hoog opgehangen worden, mits het adnex er normaal uit ziet. Hierna zal radiotherapie (RT) met chemotherapie volgen.

Stadium IB3/IIA2/IIB

- Bij stadium IB3/IIA2 tumoren van 4 - 6 cm wordt een PET/CT scan verricht om lymfkliermetastasen buiten het bekken (communis of hoger) aan te tonen/uit te sluiten. Indien er geen verdenking op kliermetastasen buiten het bekken is, dan volgt een primair operatieve

behandeling (Wertheim Okabayashi). Indien er wel aanwijzingen voor kliermetastasen zijn, dan zal primaire chemoradiotherapie worden gegeven.

Indien er peroperatief sprake blijkt van een metastase in de klieren, dan zal alleen een klierdebulking gedaan worden en blijven de rest van de lymfklieren en uterus in principe in situ, waarna radiotherapie met chemotherapie zal volgen. Er kan overwogen worden om de communisklieren te verwijderen ter bepaling van de grootte van het radiotherapieveld.

- Bij stadium IIA2 >6 cm en bij stadium IIB wordt primaire chemoradiotherapie aanbevolen.

De radicale operatieve behandeling is in opzet eerste keus bij vrouwen met een goede conditie. Onder de leeftijd van 70 jaar zal meestal voor radicale operatie worden gekozen. Boven de leeftijd van 70 jaar is de conditie van de patiënt doorslaggevend en kan op basis daarvan ook gekozen worden voor primaire radiotherapie.

Bij een BMI >30 is een Wertheim Okabayashi technisch lastig uitvoerbaar en zal derhalve meestal gekozen worden voor primaire radiotherapie.

Stadium IIIA/IIIB/IIIC (indien verdenking kliermetastasen buiten het bekken)/IVA

- Primaire chemoradiotherapie, eventueel na klierdebulking (zie onder paragraaf "Lymfkliermetastasen en bulky klieren")

Stadium IVB

- Palliatieve chemotherapie of radiotherapie

Lymfkliermetastasen en bulky klieren

Indien peroperatief blijkt dat er lymfkliermetastasen (vriescoupe) zijn, dan is het beleid om de macroscopisch vergrote lymfklieren te verwijderen, waarna in opzet curatieve gecombineerde radiotherapie (combinatie van uitwendige en inwendige radiotherapie) en chemotherapie wordt gegeven.

Indien op de MRI lymfklieren >2,5 cm (korte as) te zien zijn, dan volgt in principe een lymfklierdebulking. De klierdebulking wordt bij voorkeur middels een extraperitoneale benadering (per laparotomie) uitgevoerd en gevolgd door gecombineerde radio- en chemotherapie.

Ovariopexie

Bij vrouwen jonger dan 45 jaar bij wie gekozen is voor primaire operatie kunnen de ovaria worden gespaard. In principe zal vooraf met de patiënte dan de mogelijkheid (inclusief voor- en nadelen) van ovariumsuspensie worden besproken (enkel- of dubbelzijdig).

De kans op complicaties (torsie, afunctioneel ovarium, cystevorming, pijn, trombose vena ovarica) wordt op 50% geschat. De kans op ovariële metastasen wordt op 0,5% geschat bij een plaveiselcelcarcinoom en op 2,8-3,4% bij een adenocarcinoom van de cervix.

Hoofdstuk 4.2 Fertiliteitssparende opties

Stadium IA1

- Conisatie (voorkeur voor marge van tenminste 3 mm).

Stadium IA2

1. Invasiediepte >3 - ≤5 mm (IA2) zonder histologische aanwijzingen voor vaso-invasie

- Conisatie (voorkeur voor marge van tenminste 3 mm).

2. Invasiediepte >3 - ≤5 mm (IA2) met vaatinvase:

- Laparoscopische bekkenklierdissectie, gevolgd door een conisatie (voorkeur voor marge van tenminste 3 mm), indien alle lymfklieren negatief zijn. Deze ingrepen kunnen worden gecombineerd als er een sentinel node tijdens de ingreep wordt ingestuurd en er bij vriescoupe geen metastase is aangetroffen. Indien de sentinel node wel een metastase bevat, dan kan geen fertiliteitssparende therapie verricht worden. Er wordt dan alleen een klierdebulking verricht, waarna radiotherapie met chemotherapie zal volgen.

NB. Bij een lineaire extensie van >7 mm (dus volgens de oude FIGO classificatie van 2009 een stadium IB1): zie beleid onder stadium IB1.

Stadium IB1

Tumor grootte ≤2 cm en invasiediepte <10 mm

- Laparoscopische bekkenklierdissectie en, indien geen kliermetastasen, vervolgens een radicale vaginale trachelectomie of behandeling in studieverband. Deze ingrepen kunnen worden gecombineerd als er een sentinel node tijdens de ingreep wordt ingestuurd en er bij vriescoupe geen metastase is aangetroffen. Indien de sentinel node een metastase bevat, kan geen fertiliteitssparende therapie verricht worden. Er zal dan radiotherapie met chemotherapie volgen.

Stadium IB2

Tumor >2 cm en ≤4 cm, en/of >10 mm invasiediepte:

- Abdominale trachelectomie per laparotomie met bekkenklierdissectie (indien geen metastase in sentinel node) of behandeling in studieverband. Indien de sentinel node een metastase bevat, kan geen fertiliteitssparende therapie verricht worden. Er zal radiotherapie met chemotherapie volgen.

Hoofdstuk 4.3 Radiotherapie (RT)

Hoofdstuk 4.3.1 Postoperatieve radiotherapie

Postoperatieve RT gecombineerd met chemotherapie na een **Wertheim Meigs** wordt gegeven bij prognostisch ongunstige factoren:

- één of meerdere tumorpositieve bekkenklier(en) (pN1), of
- parametriumvasie, of
- irradicaliteit (< 1 mm), of
- spill

Bovendien wordt postoperatieve RT na een **Wertheim Meigs** gegeven bij tenminste twee van de volgende drie prognostisch ongunstige factoren (“Sedlis criteria”):

- uitgebreide vaso-invasie
- tumordiameter ≥ 4 cm
- invasiediepte $>1/3$ of ≥ 15 mm

Postoperatieve RT na een **Wertheim Okabayashi** wordt gegeven bij prognostisch ongunstige factoren:

- één of meerdere tumorpositieve bekkenklier(en) (pN1), of
- parametriuminvase, of
- irradicaliteit (<1 mm), of
- spill

Uitwendige radiotherapie wordt na een **Wertheim Okabayashi** gecombineerd met chemotherapie (wekelijks cisplatin 40 mg/m^2) bij 2 of meer van de volgende prognostisch ongunstige factoren:

- histologie van adenocarcinoom of adenosquameus carcinoom
- tumorpositieve klier (pN1)
- parametriuminvase

Uitwendige radiotherapie wordt ook gecombineerd met chemotherapie (wekelijks cisplatin 40 mg/m^2) in de volgende gevallen:

- als de Wertheim wordt afgebroken i.v.m. een peroperatief ontdekte positieve lymfklier.
- indien er een indicatie is voor radiotherapie op de para-aortale klieren.

Adjuvante brachytherapie wordt gegeven bij:

- irradicaliteit t.p.v. het vaginamanchet
- parametriuminvase

NB. Als brachytherapie een te grote belasting voor de patiënt is, kan overwogen worden de brachytherapie achterwege te laten.

NB. Indien er een indicatie is voor postoperatieve radiotherapie op basis van irradicaliteit of parametriuminvase zonder andere risicofactoren (positieve klieren, LVSI, tumordiameter >4 cm of spill) kan overwogen worden de bovengrens van het radiotherapie veld te verlagen.

Hoofdstuk 4.3.2 Primaire, in opzet curatieve radiotherapie

Primaire, in opzet curatieve RT is toepasbaar bij alle stadia, met uitzondering van stadium IVB ten gevolge van afstandsmetastasen. Bij vrouwen van 70 jaar of ouder is er een relatieve contra-indicatie voor een radicale hysterectomie en wordt primaire radiotherapie gegeven.

De radiotherapie bestaat uit een combinatie van uitwendige radiotherapie en intracavitare brachytherapie, eventueel hierna nog een uitwendige boost tot de macroscopische tumor minimaal 60 Gy heeft ontvangen. Curatieve radiotherapie bestaat uit uitwendige bestraling gevolgd door image guided adaptieve brachytherapy (IGABT). Het planningsdoel voor de D90 (minimale totale dosis in 90% van het volume) van het hoog risico CTV (clinical target volume) is een totale dosis van $90\text{-}95 \text{ Gy}$ in

EQD2 (biologisch equivalente dosis in fracties van 2 Gy).

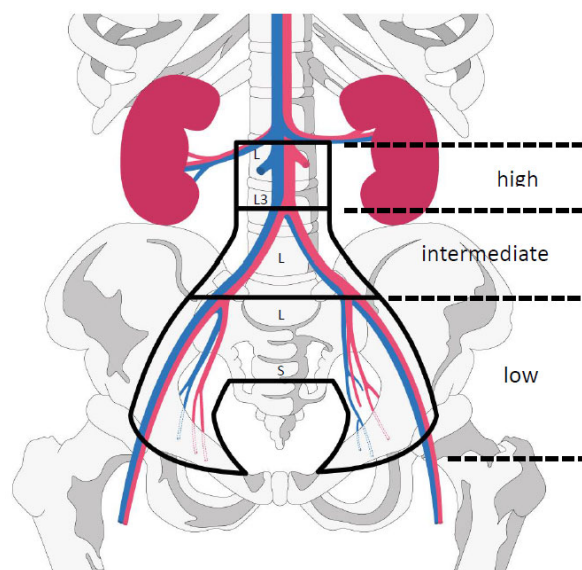
Voor de grootte van het electieve radiotherapieveld wordt de risicogroep definitie van de EMBRACE gevolgd, zie tabel en figuur hieronder.

Voor bepaalde indicaties (zie hoofdstuk 4.2.1) wordt de radiotherapie gecombineerd met wekelijks cisplatin 40 mg/m² gedurende 6 weken (laatste week: de dag vóór de brachytherapie). Voor voorwaarden betreffende hematologische parameters en creatinineklaring: zie protocollen chemotherapie van de afdeling Medische Oncologie.

Indien er een contra-indicatie is voor cisplatin-chemotherapie, wordt wekelijks diepe hyperthermie gegeven (NB. een heupprothese is een contra-indicatie voor hyperthermie). Indien ook hyperthermie niet mogelijk is, valt een combinatie met carboplatin te overwegen.

De minimale Hb waarde voor chemoradiatie is 7,0 mmol/L. Indien lager: bloedtransfusie overwegen.

Risk Group LN	Definition	EBRT lymph nod
Low Risk (LR LN)	Tumour size ≤4cm AND stage IA/IB1/IIA1 AND N0 AND squamous cell carcinoma AND no uterine invasion	"Small Pelvis" internal iliac external iliac obturator presacral
Intermediate Risk (IR LN)	Not low risk No high risk features	"Large Pelvis" Nodes included in "Small Pelvis" and common bifurcation). In addition: • inguinal in case of distal vaginal involvement • Mesorectal space in case of mesorectal
High Risk (HR LN)	Based on nodal pathology • ≥ 1 pathologic node at common iliac or above • OR ≥ 3 pathologic nodes	"Large Pelvis + Para-aortic" Nodes included in "Large Pelvis" and para-aortic CTV minimum at the level of renal veins (just cranial of the highest pathological node in c



Hoofdstuk 4.3.3 Salvage radiotherapie

Bij een laat para-aortaal of supraclaviculair recidief buiten eerder bestraald gebied kan alsnog voor een curatieve opzet gekozen worden.

Bij een laat 'in field' recidief kan nog eens 15 x 3 Gy op de tumor worden overwogen, met strenge constraints voor de darm (bv. 15 x 2 Gy), liefst in combinatie met wekelijks hyperthermie. Of 20 x 1,8 Gy preoperatief gevolgd door resectie.

Hoofdstuk 4.3.4 Palliatieve radiotherapie

In geval van klachten, zoals pijn, oedeem of bloedverlies, kan palliatieve radiotherapie worden toegepast ter vermindering van de klachten. Klachten worden vaak veroorzaakt door lymfkliermetastasen (bijv. para-aortaal, supraclaviculair) of bothaarden.

Dosis bij een klein gebied is bv. 13 x 3 Gy en bij een groter gebied bv. 25 x 1,8 Gy. Techniek: gezien de beperkte levensverwachting in het algemeen vrij hoge dagdosis en een beperkte bestralingsperiode. Eén en ander afhankelijk van de lokalisatie en de omvang van het bestralingsvolume

Hoofdstuk 4.4 Palliatieve chemotherapie

Combinatie-chemotherapie, bijvoorbeeld:

- In het geval van recidief of gemetastaseerd cervixcarcinoom wordt cisplatin 50 mg/m², paclitaxel 175 mg/m² en bevacizumab 15 mg/kg 1x in de 3 weken gegeven. De toevoeging van bevacizumab biedt een mediane OS winst van 3,7 maanden (3).
- Als er geen cisplatin gegeven kan worden dan: topotecan 0,75 mg/m² op dag 1-3, paclitaxel 175 mg/m² en bevacizumab 15 mg/kg 1x in de 3 weken tot progressie of toxiciteit.
- Als er geen bevacizumab gegeven kan worden, dan carboplatin AUC 6 en paclitaxel 175 mg/m² 1x in de 3 weken. Als patiënten niet kaal willen worden, dan is wekelijks cisplatin 50 mg/m² een optie. Meestal worden er 8 kuren gegeven.

In het geval van symptomatisch recidief in het bekken, waarbij eerder is bestraald en geen curatieve opties meer bestaan, is de combinatie van chemotherapie met hyperthermie te overwegen.

Hoofdstuk 5 Follow-up

De plaats van de follow up wordt bepaald door de behandelend gynaecoloog in het centrum (in overleg met patiënte). In het geval van stadium 1A ziekte zal de follow-up plaatsvinden in het behandelend ziekenhuis (echter in gevallen waarbij een radicale fertiliteitssparende behandeling is verricht is het advies follow-up in het centrum)

Indien patiënte bestraald is, is alternerende follow-up met de radiotherapeut aan te bevelen.

Bij de controles is niet alleen monitoring van de ziektestatus van belang, maar ook het bespreken van de (lange termijn) bijwerkingen van de behandeling, zoals lymfoedeem, problemen met mictie, defecatie en seksualiteit.

De frequentie van nacontroles is volgens de landelijke richtlijn voor patiënten die behandeld zijn met (chemo)radiatie en op individuele basis na primaire chirurgie alleen:

- Eerste en tweede jaar: controle elke drie tot vier maanden
- Derde jaar: controle elke vier tot zes maanden
- Vierde en vijfde jaar: controle elke zes tot twaalf maanden

Bij de follow-up controles:

- Anamnese, waarbij klachten en mogelijke bijwerkingen van de behandeling aan de orde moeten komen. Ook de invloed van de behandeling op seksualiteit dient ter sprake gebracht te worden.
- Algemeen lichamelijk (oa lymfklierstations, lymfoedeem benen) en gynaecologisch onderzoek.
- Bij klachten/verdenking recidief wordt geadviseerd gericht laboratorium- en/of beeldvormend onderzoek (tumormarkers, (PET/)CT, MRI, X-thorax) uit te voeren.
- Na een trachelectomie wordt geadviseerd bij de follow up cervixcytologie en hrHPV af te nemen.

Lange termijn effecten na een gecompliceerde behandeling zijn dusdanig complex, dat het de sterke voorkeur heeft dat de zorg in handen van specialisten op dit gebied blijft (gynaecologisch oncologen, oncologische radiotherapeuten en eventueel medisch oncologen).

Hormoonsuppletie therapie (HST) is geïndiceerd bij premenopauzale vrouwen bij wie de ovaria zijn verwijderd of inactief zijn geworden door de behandeling. Duur van de HST kan worden geïndividualiseerd, maar is in principe tot een leeftijd van 50 jaar.

Na hysterectomie kan oestrogeen monotherapie worden gegeven: transdermaal estradiolpleister 50 µg 2x/week of progynova 1 mg/dag. Oestradiol kan vochtophoping veroorzaken. De pleisters kunnen op de schouders/bovenarm geplakt worden. Dit kan geadviseerd worden bij vrouwen met lymfoedeem (geen evidence voor). Bij allergie voor pleisters is ook oestrogel 0,06% 2 pompjes/dag een optie (te verkrijgen met artsenverklaring via de apotheek van het VUMC).

Indien geen hysterectomie: transdermaal estradiolpleister 50 µg 2x per week + oraal progesteron capsule 100 mg/dag (liefst 's avonds), of estradiol 1 mg/dydrogesteron 5 mg. In geval van bijwerkingen of vaginaal bloedverlies HST dosering individualiseren. Zo nodig kan systemische therapie met lokaal-

vaginale behandeling worden gecombineerd. Vaginaal oestrogeen: estriol ovule 0,5 mg of crème 1 mg/g 2x per week of estradiol 10 µg 2x per week.

Het advies met betrekking tot calciumsuppletie is afhankelijk van de zuivelinname. Bij gemiddeld 2x zuivelconsumptie per dag: calcium 500 mg/vitamine D3 800 IE (=20 mcg) per dag. Indien geen zuivelproducten worden ingenomen: calcium 1000 mg/vitamine D3 800 IE per dag.

Een DEXA-scan wordt niet geadviseerd bij adequate hormoonsuppletie. Indien geen systemische HST wordt gebruikt of bij gebruik van lagere HST doseringen, welke niet geregistreerd zijn voor preventie van osteoporose (estradiol 0,5 mg/dydrogesteron 2,5 mg), wordt een DEXA scan geadviseerd bij vrouwen die voor het 45^e jaar postmenopauzaal zijn en daarna follow-up van de botdichtheid afhankelijk van het fractuurrisico.

Om seksuele functie zoveel mogelijk intact te houden, kan overwogen worden patiënten te verwijzen naar een seksuoloog/gynaecoloog.

Hoofdstuk 6 Recidieven

Indien patiënte niet eerder is bestraald, dan is curatieve chemoradiotherapie nog een optie. Alleen bij een centraal recidief kan een exenteratie overwogen worden bij patiënten die voordien radio(chemo)therapie hebben gehad en in afwezigheid van metastasen.

Hoofdstuk 7 Appendices

Appendix 1 FIGO stadiëring

Klinisch	FIGO 2018	Omschrijving	TNM
I	I	Tumor beperkt zich tot cervix	T1
	- IA1	- Invasief carcinoom dat alleen middels microscopisch onderzoek kan worden vastgesteld met invasiediepte ≤3mm	T1A1
	- IA2	- Invasief carcinoom dat alleen middels microscopisch onderzoek kan worden vastgesteld met invasiediepte >3 mm en ≤5 mm	T1B1
	- IB1	- Tumor met invasiediepte >5 mm en ≤2 cm in diameter	T1B1
	- IB2 - IB3	- Tumor van >2 cm en ≤4 cm in diameter - Tumor >4 cm in diameter	T1B2 T1B3
II	II	Tumoruitbreiding in bovenste 2/3 van de vagina of in het parametrium, maar niet reikend tot de bekkenwand	T2
	IIA1	- Tumor ≤4 cm met betrokkenheid bovenste 2/3 vagina, maar geen parametriuminfiltratie	T2A1
	IIA2	- Tumor >4 cm met betrokkenheid bovenste 2/3 vagina, maar geen parametriuminfiltratie	T2A2
	IIB	- Tumorenfiltratie in het parametrium, maar niet tot de bekkenzijwand	T2B
III	III	Tumoruitbreiding in het onderste 1/3 deel van de vagina en/of in het parametrium tot aan de bekkenwand en/of gevallen met hydronefrose of een niet-functionerende nier (dit geldt niet als de nierafwijking door een andere afwijking veroorzaakt wordt), en/of lymfadenopathie pelvien of para-aortaal	T3 en/of N1
	IIIA	- Tumor tot in onderste 1/3 vagina (zonder tumoruitbreiding tot aan de bekkenwand)	T3A
	IIIB	- Tumoruitbreiding tot aan de bekkenwand en/of hydronefrose	T3B
	IIIC1	- Metastasen naar pelviene klieren*	T1-3N1
	IIIC2	- Metastasen naar para-aortale klieren*	
IV	IV	Tumor met ingroei in blaas en/of darm, en/of metastasen op afstand	T4 en/of M1
	- IVA - IVB	- Tumorenfiltratie van het slijmvlies van de blaas (PA bewezen, dus niet bij alleen bulleus oedeem) of het rectum - Afstandsmetastasen (inclusief betrokkenheid supraclaviculaire en mediastinale lymfklieren of lymfklieren op afstand, en intraperitoneale uitbreiding, maar niet de pelviene serosa (=T4A), ovarium (=T4A) of vagina (=T2A of T3A))	T4 T1-4NxM1

* Betrokkenheid pelviene en/of para-aortale lymfklieren met de toevoeging 'r' voor radiologische bevindingen en 'p' voor pathologische bevestiging.

Appendix 2 Schema primaire behandeling cervixcarcinoom

FIGO stadium 2018	Vaat-invasie	Invasie-diepte	Lineaire extensie	Aanbevolen primaire behandeling#	Aanbevolen fertiliteitssparende behandeling#
IA1	- en +	≤3 mm	≤7 mm	Eenvoudige hysterectomie (evt vaginaal) Conisatie	Conisatie
IA1	- en +	≤3 mm	>7 mm	Wertheim Meigs met pelviene lymfadenectomie per laparotomie	Pelviene lymfadenectomie per laparoscopie (evt VC op SN), gevolgd door vaginale radicale trachelectomie bij negatieve klieren
IA2	-	>3 - ≤5 mm	≤7 mm	Eenvoudige hysterectomie (evt vaginaal) Conisatie	Conisatie
IA2	-	>3 - ≤5 mm	>7 mm	Wertheim Meigs met pelviene lymfadenectomie per laparotomie	Pelviene lymfadenectomie per laparoscopie (evt VC op SN), gevolgd door vaginale radicale trachelectomie bij negatieve klieren
IA2	+	>3 - ≤5 mm	≤7 mm	Wertheim Meigs met pelviene lymfadenectomie per laparotomie	Pelviene lymfadenectomie per laparoscopie (evt VC op SN), gevolgd door conisatie bij negatieve klieren
IA2	+	>3 - ≤5 mm	>7 mm	Wertheim Meigs met pelviene lymfadenectomie per laparotomie	Pelviene lymfadenectomie per laparoscopie (evt VC op SN), gevolgd door vaginale radicale trachelectomie bij negatieve klieren
IB1		<10 mm	≤2 cm	Wertheim Meigs met pelviene lymfadenectomie per laparotomie Primaire radiotherapie	Pelviene lymfadenectomie per laparoscopie (evt VC op SN), gevolgd door vaginale radicale trachelectomie bij negatieve klieren
IB2			>2 cm en ≤4 cm	Wertheim Okabayashi met pelviene lymfadenectomie per laparotomie [^]	Abdominale trachelectomie met pelviene lymfadenectomie (indien

				Primaire radiotherapie	geen metastase in VC op SN)
IB3			>4 cm en ≤6 cm	Wertheim Okabayashi met pelviene lymfadenectomie per laparotomie ^{^*} Chemoradiatie	nvt
IB3			>6 cm	Chemoradiatie	nvt
IIA1			≤4 cm	Wertheim Okabayashi met pelviene lymfadenectomie per laparotomie (indien beperkt overgrijpen op vagina) [^] Chemoradiatie	nvt
IIA2			>4 cm en ≤6 cm	Wertheim Okabayashi met pelviene lymfadenectomie per laparotomie (indien beperkt overgrijpen op vagina) ^{^*} Chemoradiatie	nvt
IIB				Chemoradiatie	nvt
IIIA				Chemoradiatie	nvt
IIIB				Chemoradiatie	nvt
IIIC1				Chemoradiatie [~]	nvt
IIIC2				Chemoradiatie [~]	nvt
IVA				Chemoradiatie	nvt
IVB				Palliatieve chemotherapie Palliatieve radiotherapie	nvt

Indien er meerdere opties worden genoemd, dan heeft de bovenste optie de voorkeur, mits de conditie van patiënte dit toelaat.

[^] Een Wertheim Okabayashi is bij een BMI >30 is technisch lastig uitvoerbaar en derhalve zal meestal gekozen worden voor primaire radiotherapie. Verder is boven de 70 jaar de conditie van patiënte doorslaggevend bij de keuze tussen radicale operatie en primaire radiotherapie.

* Indien geen verdenking op kliermetastasen buiten het bekken (communis of hoger) op de PET/CT.

[~] Indien op de MRI lymfklieren >2,5 cm (korte as) zichtbaar zijn, dan komt patiënte is lymfklierdebulking via retroperitoneale benadering voorafgaand aan de chemoradiatie te overwegen.

Afkeringen: VC= vriescoupe, SN=sentinel node

Primaire chirurgische behandeling	PA	Aanbevolen adjuvante behandeling
Wertheim Meigs	Bij twee of meer prognostisch ongunstige factoren ("Sedlis criteria"): <ul style="list-style-type: none"> - uitgebreide vaso-invasie - tumordiameter ≥ 4 cm - invasiediepte $>1/3$ of ≥ 15 mm 	Radiotherapie
Wertheim Meigs	Aanwezigheid van één van onderstaande factoren <ul style="list-style-type: none"> - één of meerdere tumorpositieve bekkenklier(en) (pN1) - parametriuminvase - irradicaliteit (<1 mm) - spill 	Chemoradiotherapie (met brachy bij irradicaliteit ter plaatse van vaginamanchet of parametriuminvase)
Wertheim Okabayashi	Aanwezigheid van één van onderstaande factoren <ul style="list-style-type: none"> - één of meerdere tumorpositieve bekkenklier(en) (pN1) - parametriuminvase - irradicaliteit (<1 mm) - spill 	Radiotherapie (met brachy bij irradicaliteit ter plaatse van vaginamanchet of parametriuminvase)
Wertheim Okabayashi	Bij twee of meer van de volgende prognostisch ongunstige factoren: <ul style="list-style-type: none"> - histologie adenocarcinoom of adenosquameus carcinoom - tumorpositieve klier (pN1) - parametriuminvase 	Chemoradiotherapie (met brachy bij parametriuminvase)
Wertheim Meigs of Okabayashi	<ul style="list-style-type: none"> - Als de Wertheim wordt afgebroken i.v.m. een peroperatief ontdekte positieve lymfklier - Indien er een indicatie is voor radiotherapie op de para-aortale klieren 	Chemoradiotherapie (met brachy bij afbreken Wertheim of bij parametriuminvase of irradicaliteit)

Hoofdstuk 8 Referenties

1. Bhatla N, Aoki D, Sharma, DN, Sankaranarayanan R. FIGO cancer reort 2018. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (Supple. 2): 22-36
2. Corrigendum to “Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri” [*Int J Gynecol Obstet* 145 (2019) 129-135]
3. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, DiSaia PJ, Copeland LJ, Creasman WT, Stehman FB, Brady MF, Burger RA, Thigpen JT, Birrer MJ, Waggoner SE, Moore DH, Look KY, Koh WJ, Monk BJ, Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1654-1