

# Cervixcarcinoom versie 2023-3

---

**Richtlijn 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.....	11
Hoofdstuk 4.3 Radiotherapie (RT).....	12
Hoofdstuk 4.3.1 Postoperatieve radiotherapie.....	12
Hoofdstuk 4.3.2 Primaire, in opzet curatieve radiotherapie.....	13
Hoofdstuk 4.3.3 Salvage radiotherapie .....	15
Hoofdstuk 4.3.4 Palliatieve radiotherapie.....	15
Hoofdstuk 4.4 Chemotherapie .....	15
Hoofdstuk 5 Follow-up .....	16
Hoofdstuk 6 Recidieven.....	17
Hoofdstuk 7 Appendices .....	19
Appendix 1 FIGO stadiëring .....	19
Appendix 2 Schema primaire behandeling cervixcarcinoom .....	20
Appendix 3 Schema aanvullende behandeling cervixcarcinoom na operatie .....	22
Hoofdstuk 8 Referenties.....	24

## Inleiding

### Incidentie

Baarmoederhalskanker werd in Nederland in 2021 bij 947 vrouwen vastgesteld. De incidentie in Nederland stijgt (IKNL 2022, [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)). De piekincidentie ligt tussen het 35<sup>e</sup> en 45<sup>e</sup> levensjaar.

### Sterfte

De meest recente sterftcijfers zijn uit 2020. In dat jaar overleden 229 vrouwen aan baarmoederhalskanker. De afgelopen decennia is de sterfte iets gedaald (IKNL 2022, [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)).

### 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 2018 stadium IB1 is 94%, in patiënten met een FIGO 2018 stadium IB2 85% en in stadium IIA 89%.

Voor de hogere stadia wordt er in de EMBRACE-I studie een 5 jaars overleving bij FIGO 2009 stadium IIB ziekte van 78% gezien, bij stadium IIIA van 76%, bij stadium IIIB van 64%, en bij stadium IVA ziekte van 52%.<sup>1</sup> In patiënten met een FIGO 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<sup>2</sup>:

### 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
  - Endometrioid 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<sup>3-5</sup>

Het cervixcarcinoom wordt gestadieerd volgens de FIGO en de TNM classificatie. De FIGO classificatie wordt het meest gebruikt.

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 klier metastasen was er in 2009 sprake van stadium IVB en in de FIGO 2018 is dat stadium IIIC2

TNM	Omschrijving	FIGO stadium
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 $\leq 5$ mm	IA
T1A1	Invasiediepte $\leq 3$ mm	IA1
T1A2	Invasiediepte $> 3$ mm en $\leq 5$ mm	IA2
T1B	Alle andere gevallen van stadium I	IB
T1B1	Afwijking met invasiediepte $> 5$ mm en $\leq 2$ cm in diameter	IB1
T1B2	Afwijking $> 2$ cm en $\leq 4$ 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.	II
T2A	Betrokkenheid bovenste 2/3 vagina, maar geen infiltratie van het parametrium	IIA
T2A1	Tumordiameter $\leq 4$ 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.	III
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')	
N1	Metastasen pelviene lymfklieren	IIIC1
N1	Metastasen para-aortale lymfklieren	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 er discrepantie is tussen het klinische onderzoek op de poli en de MRI met betrekking tot het al dan niet aanwezig zijn van parametriuminvase, zal onderzoek in narcose volgen. Indien blijkt dat er een indicatie is voor primaire (chemo)radiatie bij onderzoek in narcose, 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.

Het klinische FIGO stadium wordt op het MDO vastgelegd.

### 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 wordt verdere diagnostiek gedaan in de vorm van een liexcisie (in één stuk) of conisatie 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 FDG-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.

Bij neuro-endocriene tumoren van de cervix wordt een gallium-DOTATATE PET/CT gemaakt en bij graad 3 neuro-endocriene tumoren wordt naast de gallium-DOTATATE PET/CT ook een FDG-PET/CT gemaakt.

### Hoofdstuk 3.4 Laboratoriumdiagnostiek

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

HIV serologie

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  $\leq 3$  mm (IA1) met lineaire extensie  $\leq 7$  mm zonder lymfangioinvasie (LVSI):
  - Conisatie
  - Eenvoudige hysterectomie zonder noodzaak van adnexextirpatie (evt. vaginaal)
2. Invasiediepte  $\leq 3$  mm (IA1) met lineaire extensie  $\leq 7$  mm met LVSI:
  - Conisatie met lymfklierbeoordeling (pelviene lymfadenectomie of, als alternatief, sentinel node (SN) procedure)
  - Eenvoudige hysterectomie zonder noodzaak van adnexextirpatie (evt. vaginaal) met lymfklierbeoordeling (pelviene lymfadenectomie of, als alternatief, sentinel node procedure)
3. Invasiediepte  $\leq 3$  mm (IA1) met lineaire extensie  $> 7$  mm zonder of met LVSI:
  - Wertheim type Meigs (Querleu classificatie type B2 radicale hysterectomie met medenemen pelviene lymfklieren) per laparotomie
4. Invasiediepte  $> 3 - \leq 5$  mm (IA2) met lineaire extensie  $\leq 7$  mm zonder LVSI:
  - Conisatie
  - Eenvoudige hysterectomie zonder noodzaak van adnexextirpatie
5. Invasiediepte  $> 3 - \leq 5$  mm (IA2) met lineaire extensie  $\leq 7$  mm met LVSI:
  - Wertheim type Meigs (Querleu classificatie type B2 radicale hysterectomie met medenemen pelviene lymfklieren).
6. Invasiediepte  $> 3 - \leq 5$  mm (IA2) met lineaire extensie  $> 7$  mm zonder of met LVSI:
  - Wertheim type Meigs (Querleu classificatie type B2 radicale hysterectomie met medenemen pelviene lymfklieren).

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



### Stadium IB1, IB2 en IIA1

#### 1. Tumorgrootte $\leq 2$ cm

- Wertheim type Meigs per laparotomie (in afwachting van meer data betreffende de robot)

#### 2. Tumor $>2$ cm en/of $\geq 10$ 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 een debulking van afwijkende klieren plaatsvinden. De uterus en rest van de klieren blijven in situ. Tevens worden de communisklieren verwijderd ter bepaling van de grootte van het radiotherapieveld. Er kan overwogen worden om één adnex hoog op te hangen, mits het adnex er normaal uit ziet. Hierna zal radiotherapie (RT) met chemotherapie volgen.

### Stadium IB3/IIA2/IIB

- Bij stadium IB3 tumoren van 4-6 cm wordt een FDG-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 een klierdebulking gedaan worden en blijven de rest van de lymfklieren en uterus in principe in situ, waarna radiotherapie met chemotherapie zal volgen. Tevens worden de communisklieren verwijderd ter bepaling van de grootte van het radiotherapieveld.
- Bij stadium IB3  $>6$  cm, stadium IIA2 en 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 lastiger uitvoerbaar en zal derhalve vaak 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

### Sentinel node procedure

Sentinel nodes kunnen worden opgespoord met behulp van een radiocolloid (99m-technetium (Tc)-nanocolloid) en blauwe vloeistof (patent blauw) of indocyanine-green (ICG).

Indien besloten wordt tot een sentinel node procedure, dan wordt over het algemeen de dag voor de ingreep een lymfscintigram gemaakt ter identificatie van de klieren in het bekken na injectie van Tc-nanocolloid. Tc-nanocolloid wordt op vier plaatsen rond de tumor in het cervicale stroma gespoten

(4x35 MBq in 0,4 ml), waarna dynamische opnames 15 min na injectie, statische opnames 2 uur na injectie en een SPECT-CT van het abdomen volgen. Bij de operatie wordt patent blauw (totaal 1 ml) op dezelfde plekken in het cervicale stroma geïnjecteerd. Intraoperatief worden de radio-actieve en blauwe klieren beiderzijds opgespoord en verwijderd voor pathologisch onderzoek.

Sentinel nodes kunnen intra-operatief ook worden opgespoord met een ICG camera na injectie van ICG rond de tumor in het cervicale stroma in vier kwadranten (4x0,5 ml injecteren) voorafgaand aan de ingreep op de operatiekamer.

Om een betrouwbare uitslag te verkrijgen, moeten de sentinel nodes beiderzijds worden geïdentificeerd en verwijderd.

De beoordeling van de sentinel nodes vindt plaats middels ultrastaging (klier wordt hierbij zo nodig op de lengte-as in gelamelleerd in plakjes van 2 mm en totaal ingesloten. Na inbedden worden op 4 levels, 2 coupes gemaakt voor HE beoordeling en zo nodig (indien HE negatief) een aanvullende keratinekleuring.

Er kan sprake zijn van macrometastasen (>2 mm), micrometastasen ( $\leq 2$  mm en >0,2 mm) en geïsoleerde tumorcellen (ITC's;  $\leq 0,2$  mm). Er is beperkte informatie over de prognostische waarde van micrometastasen en ITC's. In retrospectieve studies lijkt de aanwezigheid van micrometastasen geassocieerd te zijn met het optreden van recidief en een slechtere overleving. Er zijn geen prospectieve data beschikbaar t.a.v. de waarde van adjuvante radiotherapie in deze groep en de verwachting is dat een prospectieve, gerandomiseerde studie niet haalbaar zal zijn. De EGSO richtlijn beschouwt micrometastasen als "pN1(mi)" en beveelt adjuvante (chemo)radiatie aan in deze groep, conform het beleid bij macrometastasen.<sup>6</sup> De aanwezigheid van ITC's heeft geen consequenties voor het beleid ten aanzien van de adjuvante behandeling.

#### Lymfkliermetastasen en bulky klieren

Indien preoperatief 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 er verdenking op lymfkliermetastasen is op beeldvorming en dit gevolgen heeft voor het in te zetten behandeltraject, dan verdient het de voorkeur de lymfkliermetastasen te bevestigen middels het verkrijgen van weefsel voor pathologisch onderzoek. Dit geldt met name ook voor lymfklieren >2,5 cm (korte as) op de MRI of PET/CT scan. Voor bulky klieren (>2,5 cm) zijn er twee behandelopties: klierdebuling, gevolgd door gecombineerde radio- en chemotherapie, of gecombineerde radio- en chemotherapie met een radiotherapieboost op de aangedane klieren. Deze keuze wordt gemaakt tijdens het MDO o.b.v. individuele factoren (te verwachten toxiciteit van beide opties o.a. op basis van lokalisatie klieren en comorbiditeit van patiënte). Indien gekozen wordt voor een klierdebuling, dan wordt deze bij voorkeur middels een extraperitoneale benadering (per laparotomie) uitgevoerd.

#### Ovariopexie

Bij vrouwen jonger dan 40 jaar, die gepland worden voor een 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.

### Vastleggen van het stadium van ziekte

Bij een operatieve behandeling wordt op het MDO, naast het klinische FIGO stadium, het pathologische stadium vastgelegd (met de toevoeging “p”).

Bij chemoradiatie wordt, naast het klinische FIGO stadium, het radiologische stadium (met de toevoeging “r”) en/of het pathologische stadium (met de toevoeging “p”) vastgelegd.

## Hoofdstuk 4.2 Fertiliteitssparende opties

### Stadium IA1

1. Invasiediepte  $\leq 3$  mm (IA1) met lineaire extensie  $\leq 7$  mm zonder LVSI:

- Conisatie (voorkeur voor marge van tenminste 3 mm)

2. Invasiediepte  $\leq 3$  mm (IA1) met lineaire extensie  $\leq 7$  mm met LVSI:

- Conisatie (voorkeur marge van tenminste 3 mm) met lymfklierbeoordeling (pelviene lymfadenectomie of, als alternatief, sentinel node procedure)

3. Invasiediepte  $\leq 3$  mm (IA1) met lineaire extensie  $> 7$  mm zonder of met LVSI:

- Pelviene lymfadenectomie per laparoscopie (met SN procedure), gevolgd door vaginale trachelectomie. Deze ingrepen kunnen worden gecombineerd. Indien de sentinel nodes een metastase bevatten, dan kan geen fertiliteitssparende therapie verricht worden. Indien er onverwacht een suspecte klier is tijdens de procedure, dan wordt een vriescoupe onderzoek (VC) verricht. Bij een metastase op de VC wordt een klierdebuling verricht en de communisklieren worden verwijderd ter bepaling van het radiotherapieveld, waarna radiotherapie met chemotherapie zal volgen.

### Stadium IA2

1. Invasiediepte  $> 3 - \leq 5$  mm (IA2) met lineaire extensie  $\leq 7$  mm zonder LVSI:

- Conisatie (voorkeur marge van tenminste 3 mm)

2. Invasiediepte  $> 3 - \leq 5$  mm (IA2) met lineaire extensie  $\leq 7$  mm met LVSI:

- Pelviene lymfadenectomie per laparoscopie (met SN procedure), gevolgd door vaginale trachelectomie.

Deze ingrepen kunnen worden gecombineerd. Indien de sentinel nodes een metastase bevatten, dan kan geen fertiliteitssparende therapie verricht worden. Indien er onverwacht een suspecte klier is tijdens de procedure, dan wordt een VC verricht. Bij een metastase op de VC wordt een klierdebuling verricht en de communisklieren worden verwijderd ter bepaling van het radiotherapieveld, waarna radiotherapie met chemotherapie zal volgen.

3. Invasiediepte  $> 3 - \leq 5$  mm (IA2) met lineaire extensie  $> 7$  mm zonder of met LVSI:

- Pelviene lymfadenectomie per laparoscopie (met SN procedure), gevolgd door (radicale) vaginale trachelectomie.

Deze ingrepen kunnen worden gecombineerd. Indien de sentinel nodes een metastase bevatten, dan kan geen fertiliteitssparende therapie verricht worden. Indien er onverwacht een suspecte klier is tijdens de procedure, dan wordt een VC verricht. Bij een metastase op de VC wordt een klierdebuling verricht en de communisklieren worden verwijderd ter bepaling

van het radiotherapieveld, waarna radiotherapie met chemotherapie zal volgen.

### Stadium IB1

Tumor grootte  $\leq 2$  cm en invasiediepte  $< 10$  mm

- Pelviene lymfadenectomie per laparoscopie (met SN procedure), gevolgd door radicale vaginale trachelectomie. Deze ingrepen kunnen worden gecombineerd. Indien de sentinel nodes een metastase bevatten, dan kan geen fertiliteitssparende therapie verricht worden. Indien er onverwacht een suspecte klier is tijdens de procedure, dan wordt een VC verricht. Bij een metastase op de VC wordt een klierdebulking verricht en de communisklieren worden verwijderd ter bepaling van het radiotherapieveld, waarna radiotherapie met chemotherapie zal volgen.

### Stadium IB2

Tumor  $> 2$  cm en  $\leq 4$  cm, en/of  $> 10$  mm invasiediepte (met op MRI minimaal 1 cm tussen tumor en ostium internum van de cervix):

- Abdominale trachelectomie per laparotomie met pelviene lymfadenectomie en SN procedure (met VC op SN) of behandeling in studieverband. Indien de sentinel node een metastase bevat, kan geen fertiliteitssparende therapie verricht worden. Er wordt dan alleen een klierdebulking verricht en de communisklieren worden verwijderd ter bepaling van het radiotherapieveld, waarna radiotherapie met chemotherapie zal volgen.

## Hoofdstuk 4.3 Radiotherapie (RT)

### Hoofdstuk 4.3.1 Postoperatieve radiotherapie

Postoperatieve radiotherapie gecombineerd met chemotherapie na een **Wertheim Meigs** wordt gegeven bij prognostisch ongunstige factoren ("high risk" factoren):

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

Bovendien wordt postoperatieve radiotherapie na een **Wertheim Meigs** gegeven bij tenminste twee van de volgende drie prognostisch ongunstige factoren ("Sedlis criteria" of "intermediate" risicofactoren):

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

Postoperatieve radiotherapie 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<sup>2</sup>) bij twee of meer van de volgende prognostisch ongunstige factoren:

- histologie van adenocarcinoom of adenosquameus carcinoom
- tumorpositieve klier (pN1)
- parametriuminvastie
- irradierteit (<1 mm)
- spill

Uitwendige radiotherapie wordt ook gecombineerd met chemotherapie (wekelijks cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup>) 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 (bij positieve communis- of para-aortale klieren).

Adjuvante brachytherapie wordt gegeven bij:

- irradierteit t.p.v. het vaginamanchet

NB. In het geval van een niet-oncologische resectie van een cervixcarcinoom, wordt postoperatief radiotherapie gegeven, eventueel in combinatie met chemotherapie.

#### Hoofdstuk 4.3.2 Primaire, in opzet curatieve (chemo)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. Curatieve radiotherapie bestaat uit uitwendige bestraling gevolgd door image guided adaptive 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 90-95 Gy in EQD2 (biologisch equivalente dosis in fracties van 2 Gy).

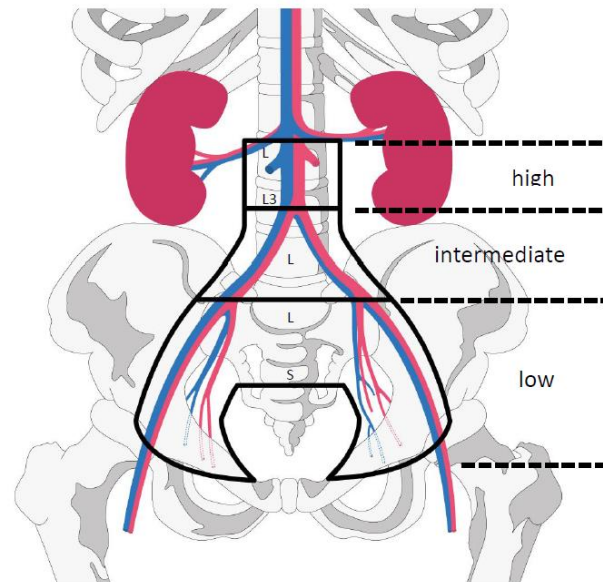
Voor de grootte van het electieve radiotherapieveld wordt de risicogroep definitie van de EMBRACE gevolgd, zie tabel en figuur hieronder, waarbij de verdachte klieren op MRI en/of FDG-PET/CT worden vastgesteld en histopathologisch bevestigd, indien mogelijk.

Vanaf stadium IB3 wordt standaard wekelijks cisplatin 40mg/m<sup>2</sup> tijdens de radiotherapie gegeven (in totaal 6 kuren). Indien er een contra-indicatie is voor chemotherapie wordt wekelijks diepe hyperthermie gegeven (NB. een heupprothese is een contra-indicatie voor hyperthermie en een pacemaker is een relatieve contra-indicatie). Voor voorwaarden betreffende hematologische parameters en creatinineklaring: zie protocollen chemotherapie van de afdeling Medische Oncologie. 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.

Tijdens de behandeling wordt een waarde van  $>6,0$  mmol/L nagestreefd.

Risk Group LN	Definition	EBRT lymph nodes
Low Risk (LR LN)	Tumour size $\leq 4$ cm AND stage IA/IB1/IIA1 AND N0 AND squamous cell carcinoma AND no uterine invasion	<b>"Small Pelvis"</b> internal iliac external iliac obturator presacral
Intermediate Risk (IR LN)	Not low risk No high risk features	<b>"Large Pelvis"</b> Nodes included in "Small Pelvis" and common iliac bifurcation). In addition: <ul style="list-style-type: none"> <li>• inguinal in case of distal vaginal involvement</li> <li>• Mesorectal space in case of mesorectal cancer</li> </ul>
High Risk (HR LN)	Based on nodal pathology <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> pathologic node at common iliac or above</li> <li>• OR <math>\geq 3</math> pathologic nodes</li> </ul>	<b>"Large Pelvis + Para-aortic"</b> Nodes included in "Large Pelvis" and para-aortic nodes. CTV minimum at the level of renal veins (up to cranial of the highest pathological node in common iliac)



### Neuro-endocrien cervixcarcinoom

Het neuro-endocriene carcinoom van de cervix kent een agressiever beloop dan de meest voorkomende andere histologische types. De behandeling is primair met chemotherapie, gevolgd door chemoradiatie met brachytherapie. Er wordt carboplatin AUC 5 dag 1 en etoposide  $100 \text{ mg/m}^2$  dag 1-3 (elke 3 weken) gedurende 4 kuren gegeven. Vanaf de tweede kuur wordt radiotherapie daaraan toegevoegd. Zie ook 4.5.

### 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. Er kan chemotherapie worden toegevoegd als de conditie van patiënte dit toelaat.

### 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 botmetastasen. Het radiotherapieschema individualiseren. Gezien de beperkte levensverwachting wordt in het algemeen een vrij hoge dagdosering en een beperkte bestralingsperiode gehanteerd. Eén en ander is afhankelijk van de lokalisatie en de omvang van het bestralingsvolume.

## Hoofdstuk 4.4 Chemotherapie

### Hoofdstuk 4.4.1 Palliatieve chemotherapie

Combinatie-chemotherapie:

- In het geval van recidief of gemetastaseerd cervixcarcinoom met een PD-L1 expressie met een combined positive score (CPS) van 1 of hoger wordt 6x carboplatin AUC5, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en pembrolizumab 200 mg 1x in de 3 weken gegeven. Bevacizumab 15 mg/kg (of flat dose equivalent) kan bij het ontbreken van contra-indicaties worden toegevoegd.<sup>7</sup> Na 6 kuren chemotherapie kan er bij aanhoudende respons doorgegaan worden met pembrolizumab 200 mg iv 1x in de 3 weken tot maximaal 35 kuren of tot progressie. Bij complete respons na ten minste 8 cycli pembrolizumab, kan er gestopt worden met pembrolizumab (met ten minste 2 cycli na het bereiken van een complete respons). De toevoeging van pembrolizumab biedt een winst in mediane PFS van 8,2 versus 10,4 maanden.<sup>8</sup>
- In het geval van een recidief of gemetastaseerd cervixcarcinoom met CPS van 1 of lager wordt cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> (of indien cisplatin niet haalbaar carboplatin AUC 5), paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en bevacizumab 15 mg/kg 1x in de 3 weken gegeven tot progressie of toxiciteit. Meestal worden 6-8 cycli gegeven. De toevoeging van bevacizumab biedt een mediane OS winst van 3,7 maanden.<sup>7</sup>
- Als er geen platinumbevattende chemotherapie gegeven kan worden dan: topotecan 0,75 mg/m<sup>2</sup> op dag 1-3 en paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> tot progressie of toxiciteit. Meestal worden 6-8 cycli gegeven. Bevacizumab 15 mg/kg (of flat dose equivalent) kan bij het ontbreken van contra-indicaties worden toegevoegd.
- Als er geen bevacizumab gegeven kan worden, dan carboplatin AUC 5 en paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 1x in de 3 weken. Als patiënten niet kaal willen worden, dan is monotherapie met wekelijks cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> een optie. Meestal worden er 6-8 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 4.4.2 Inductie-chemotherapie gevolgd door chemoradiatie

Indien er sprake is van zeer bulky loco(regionale) ziekte waarbij upfront primaire chemoradiatie niet haalbaar wordt geacht, dan kan in het MDO (individualiseren) besloten worden tot inductiebehandeling met chemotherapie bestaande uit carboplatin en paclitaxel. Het advies is dan om na 2 kuren responsbeoordeling met MRI, danwel CT thorax en abdomen, te verrichten. Indien er voldoende respons is, kan na kuur 3 overgegaan worden op gecombineerde chemoradiatie met cisplatin (40 mg/m<sup>2</sup> wekelijks). Bij onvoldoende respons kan overwogen worden bevacizumab en eventueel prembolizumab toe te voegen (palliatief schema).

## Hoofdstuk 4.5 Peptide receptor radionuclide therapie (PRRT)

Bij neuro-endocrine tumoren met voldoende opname op de Ga-DOTATATE PET/CT scan kan (palliatieve) PRRT therapie (bv met Lu-DOTATATE) overwogen worden.

## 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, vindt follow-up alternerend door de gynaecoloog en radiotherapeut plaats.

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.

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<sup>e</sup> 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 en wordt het gebruik van pelottes na de radiotherapie besproken.

## Hoofdstuk 6      Recidieven

Indien patiënte niet eerder is bestraald, dan is curatieve chemoradiotherapie 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
<b>I</b>	I	Tumor beperkt zich tot cervix	T1
	- IA1	- Invasief carcinoom dat alleen middels microscopisch onderzoek kan worden vastgesteld met invasiediepte $\leq 3$ mm	T1A1
	- IA2	- Invasief carcinoom dat alleen middels microscopisch onderzoek kan worden vastgesteld met invasiediepte $> 3$ mm en $\leq 5$ mm	T1B1
	- IB1	- Tumor met invasiediepte $> 5$ mm en $\leq 2$ cm in diameter	T1B1
	- IB2	- Tumor van $> 2$ cm en $\leq 4$ cm in diameter	T1B2
	- IB3	- Tumor $> 4$ cm in diameter	T1B3
<b>II</b>	II	Tumoruitbreiding in bovenste 2/3 van de vagina of in het parametrium, maar niet reikend tot de bekkenwand	T2
	IIA1	- Tumor $\leq 4$ 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	- Tumorinfiltratie in het parametrium, maar niet tot de bekkenzijwand	T2B
<b>III</b>	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*	
<b>IV</b>	IV	Tumor met ingroei in blaas en/of darm, en/of metastasen op afstand	T4 en/of M1
	- IVA	- Tumorinfiltratie van het slijmvlies van de blaas (PA bewezen, dus niet bij alleen bulleus oedeem) of het rectum	T4
	- IVB	- 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))	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	Invasie-diepte	Lineaire extensie	Lymfangio-invasie	Aanbevolen primaire behandeling#	Aanbevolen fertilititeitssparende behandeling#
IA1	≤3 mm	≤7 mm	-	Eenvoudige hysterectomie (evt vaginaal) Conisatie	Conisatie
IA1	≤3 mm	≤7 mm	+	Eenvoudige hysterectomie (evt vaginaal) met lymfklierbeoordeling (pelviene lymfadenectomie of SN) Conisatie met lymfklierbeoordeling (pelviene lymfadenectomie of SN)	Conisatie met lymfklierbeoordeling (pelviene lymfadenectomie of SN)
IA1	≤3 mm	>7 mm	-/+	Wertheim Meigs met pelviene lymfadenectomie per laparotomie	Pelviene lymfadenectomie per laparoscopie (met SN), gevolgd door vaginale (radicale) trachelectomie
IA2	>3 - ≤5 mm	≤7 mm	-	Eenvoudige hysterectomie	Conisatie
IA2	>3 - ≤5 mm	≤7 mm	+	Wertheim Meigs met pelviene lymfadenectomie per laparotomie	Pelviene lymfadenectomie per laparoscopie (met SN), gevolgd door vaginale (radicale) trachelectomie
IA2	>3 - ≤5 mm	>7 mm	-/+	Wertheim Meigs met pelviene lymfadenectomie per laparotomie	Pelviene lymfadenectomie per laparoscopie (met SN), gevolgd door vaginale radicale trachelectomie
IB1		≤2 cm		Wertheim Meigs met pelviene lymfadenectomie per laparotomie Primaire radiotherapie	Pelviene lymfadenectomie per laparoscopie (met SN), gevolgd door vaginale radicale trachelectomie
IB2		>2 cm en ≤4 cm		Wertheim Okabayashi met pelviene lymfadenectomie per laparotomie <sup>^</sup>	Abdominale trachelectomie met pelviene lymfadenectomie (indien

				Primaire radiotherapie	geen metastase in VC op SN)
<b>IB3</b>		>4 cm en ≤6 cm		Wertheim Okabayashi met pelviene lymfadenectomie per laparotomie <sup>^*</sup> Chemoradiatie	nvt
<b>IB3</b>		>6 cm		Chemoradiatie	nvt
<b>IIA1</b>		≤4 cm		Wertheim Okabayashi met pelviene lymfadenectomie per laparotomie (indien beperkt overgrijpen op vagina) <sup>^</sup> Chemoradiatie	nvt
<b>IIA2</b>		>4 cm		Chemoradiatie	nvt
<b>IIB</b>				Chemoradiatie	nvt
<b>IIIA</b>				Chemoradiatie	nvt
<b>IIIB</b>				Chemoradiatie	nvt
<b>IIIC1</b>				Chemoradiatie <sup>~</sup>	nvt
<b>IIIC2</b>				Chemoradiatie <sup>~</sup>	nvt
<b>IVA</b>				Chemoradiatie	nvt
<b>IVB</b>				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.

<sup>^</sup> Een Wertheim Okabayashi is bij een BMI >30 technisch lastiger 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 een radicale operatie en primaire radiotherapie.

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

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

Afkortingen: LETZ= large loop excision of the transformation zone, 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"> <li>- uitgebreide vaso-invasie</li> <li>- tumordiameter <math>\geq 4</math> cm</li> <li>- invasiediepte <math>&gt;1/3</math> of <math>\geq 15</math> mm</li> </ul>	Radiotherapie
Wertheim Meigs	Aanwezigheid van één van onderstaande factoren <ul style="list-style-type: none"> <li>- één of meerdere tumorpositieve bekkenklier(en) (pN1)</li> <li>- parametriuminvase</li> <li>- irradicaliteit (<math>&lt;1</math> mm)</li> <li>- spill</li> </ul>	Chemoradiatie (met brachy bij irradicaliteit ter plaatse van vaginamanchet)
Wertheim Okabayashi	Aanwezigheid van één van onderstaande factoren <ul style="list-style-type: none"> <li>- één of meerdere tumorpositieve bekkenklier(en) (pN1)</li> <li>- parametriuminvase</li> <li>- irradicaliteit (<math>&lt;1</math> mm)</li> <li>- spill</li> </ul>	Radiotherapie (met brachy bij irradicaliteit ter plaatse van vaginamanchet)
Wertheim Okabayashi	Bij twee of meer van de volgende prognostisch ongunstige factoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>- histologie adenocarcinoom of adenosquameus carcinoom</li> <li>- tumorpositieve klier (pN1)</li> <li>- parametriuminvase</li> <li>- irradicaliteit (<math>&lt;1</math> mm)</li> <li>- spill</li> </ul>	Chemoradiatie (met brachy bij irradicaliteit ter plaatse van vaginamanchet)

Wertheim Meigs of Okabayashi	<ul style="list-style-type: none"><li>- Als de Wertheim wordt afgebroken i.v.m. een peroperatief ontdekte positieve lymfklier</li><li>- Indien er een indicatie is voor radiotherapie op de para-aortale klieren ((bij positieve communis- of para-aortale klieren)</li></ul>	Chemoradiatie (met brachy bij afbreken Wertheim of irradicaliteit)
------------------------------	---	--

## Hoofdstuk 8 Referenties

1. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, Jürgenliemk-Schulz I, Haie-Meder C, Fokdal LU, Sturdza AE, Hoskin P, Mahantshetty U, Segedin B, Bruheim K, Huang F, Rai B, Cooper R, Van der Steen-Banasik E, Van Limbergen E, Pieters BR, Tan LT, Nout RA, De Leeuw AAC, Ristl R, Petric P, Nesvacil N, Kirchheiner K, Kirisits C, Lindegaard JC, EMBRACE Collaborative Group. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2021 22:538-47
2. [WHO histological classification of tumours of the uterine cervix \(iarc.fr\)](http://www.iarc.fr)
3. [AJCC Cancer Staging Manual | SpringerLink](https://www.springerlink.com)
4. Bhatla N, Aoki D, Sharma, DN, Sankaranarayanan R. FIGO cancer report 2018. *Cancer of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (Supple. 2): 22-36
5. Corrigendum to “Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri” [*Int J Gynecol Obstet* 145 (2019) 129-135]
6. ESTRO-ESGO-ESP Cervical cancer guidelines 2018. *IJGC* 2018 28:641-655
7. 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
8. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al; KEYNOTE826 Investigators. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med* 2021;385(20):185667.



