



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Cervixcarcinoom

Inhoudsopgave

Cervixcarcinoom	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Cervixcarcinoom	5
Cervixcarcinoom - Algemeen	7
Cervixcarcinoom - Algemeen - Epidemiologie/Etiologie	9
Cervixcarcinoom - Screening	13
Pathologie bij cervixcarcinoom	15
Cervixcarcinoom - Pathologie resectiepreparaat en verslag	16
Protocollaire verslaglegging PALGA	19
Relevantie mate en ligging vaso-invasie bij cervixcarcinoom	21
Cervixcarcinoom - Diagnostiek - Medisch Technisch	27
Cervixcarcinoom - Diagnostiek - Symptomen	28
Cervixcarcinoom - Diagnostiek - Lichamelijk onderzoek	29
Cervixcarcinoom - Diagnostiek - Beeldvorming	30
Cervixcarcinoom - Diagnostiek - Lab onderzoek	31
Cervixcarcinoom - diagnostiek - Tumormarkers	32
Hiv testen	35
Beeldvorming primaire tumor bij cervixcarcinoom	42
Beeldvorming CT bij cervixcarcinoom	43
Parametrium invasie bij cervixcarcinoom	46
Beeldvorming lymfekliermetastasen bij cervixcarcinoom	51
[18F]FDG-PET/CT bij locally advanced cervixcarcinoom	58
Sentinel node procedure bij cervixcarcinoom	62
Cervixcarcinoom - diagnostiek - Metastasen op afstand	66
Cervixcarcinoom - Diagnostiek - Voorlichting en communicatie	68
Cervixcarcinoom - Diagnostiek - Continuïteit van zorg / organisatie	69
Cervixcarcinoom - Diagnostiek - Spreiding en concentratie, infrastructuur	70
Cervixcarcinoom - Behandeling	71

Cervixcarcinoom - Algemeen behandeling	72
Cervixcarcinoom - Stadium IA1	73
Cervixcarcinoom - Fertiliteitsparende behandeling IA1	74
Cervixcarcinoom - Stadium IA2	75
Cervixcarcinoom - Fertiliteitsparende behandeling IA2	77
Cervixcarcinoom - Stadium IB1 en IIA1	78
Cervixcarcinoom - Fertiliteitsparende behandeling IB1 en IIA	80
Fertiliteitsparende opties cervixcarcinoom FIGO IB2	81
Cervixcarcinoom - Stadium IB2, IIA2-IVA	90
Cervixcarcinoom - Stadium IVB	95
Cervixcarcinoom - Fertiliteitsparende behandeling	96
Cervixcarcinoom - Conisatie	102
Cervixcarcinoom - Radicale trachelectomie	105
Cervixcarcinoom - Vaginale radicale trachelectomie	107
Cervixcarcinoom - Abdominale radicale trachelectomie	109
Cervixcarcinoom - Eenvoudige trachelectomie	111
Cervixcarcinoom - Neo-adjuvante therapie	112
Cervixcarcinoom - Behandeling - Voorlichting en communicatie	113
Cervixcarcinoom - behandeling Continuïteit van zorg / organisatie	115
Cervixcarcinoom - Spreiding en concentratie, infrastructuur	116
Cervixcarcinoom - Adjuvante behandeling na initiele behandeling	117
Adjuvante radiotherapie bij cervixcarcinoom	118
Cervixcarcinoom - Salvage chirurgie	125
Cervixcarcinoom - Postoperatieve chemoradiatie	126
Fertiliteitpreservatie en adjuvante radiotherapie bij cervixcarcinoom	129
Cervixcarcinoom - Nacontrole en nazorg	131
Cervixcarcinoom - Gevolgen en aanpak 1e jaar	132
Cervixcarcinoom - Detectie nieuwe kankermanifestaties	136
Cervixcarcinoom - Termijn van optreden	137

Cervixcarcinoom - Behandeling nieuwe manifestaties	139
Cervixcarcinoom - Vroegdetectie	140
Cervixcarcinoom - Diagnostiek nieuwe manifestaties	146
Scenario voor vroegdetectie bij cervixcarcinoom	150
Cervixcarcinoom - Evaluatie medisch handelen	153
Cervixcarcinoom - Organisatie van zorg	154
Cervixcarcinoom - Seksuele dysfunctie	156
Cervixcarcinoom - Psycho-educatie	158
Cervixcarcinoom - Medicatie	161
Cervixcarcinoom - Vaginale dilatatie	164
Cervixcarcinoom - Lokaal- lokoregionaal recidief	167
Cervixcarcinoom - Lokaal recidief zonder eerdere radiotherapie	168
Cervixcarcinoom - Lokaal recidief na eerdere radiotherapie	170
Cervixcarcinoom - Voorlichting en communicatie	173
Cervixcarcinoom - Continuïteit van zorg / organisatie	174
Cervixcarcinoom - Spreiding en concentratie, infrastructuur	175
Cervixcarcinoom - Metastasen op afstand	176
Metastasen bij cervixcarcinoom	177
Cervixcarcinoom - Voorlichting en communicatie metastasen	182
Cervixcarcinoom - Continuïteit van zorg / organisatie	183
Cervixcarcinoom - Palliatieve zorg	184
Cervixcarcinoom - Samenvattingskaartje	185
Cervixcarcinoom - TNM Classificatie 2009	186
TNM (2021) FIGO (2018) Classificatie bij cervixcarcinoom	190

Startpagina - Cervixcarcinoom

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met baarmoederhalskanker. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Screening van de bevolking om baarmoederhalskanker te voorkomen.
- Welke onderzoeken patiënten moeten ondergaan bij (verdenking op) baarmoederhalskanker.
- Behandelingen voor patiënten met baarmoederhalskanker in verschillende stadia van de ziekte.
- De behandeling van eventuele uitzaaiingen bij baarmoederhalskanker.
- De nacontrole en nazorg van patiënten met baarmoederhalskanker.
- De behandeling van patiënten met baarmoederhalskanker in de laatste levensfase (palliatieve zorg).

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met baarmoederhalskanker.

Voor patiënten

Een ander woord voor cervixcarcinoom is baarmoederhalskanker. Het is een kwaadaardige tumor op de overgang van de vagina naar de baarmoeder, baarmoederhals genoemd. Bij het ontstaan van baarmoederhalskanker speelt het humaan papillomavirus (HPV) een belangrijke rol. Dit is een virus dat onder andere via seksueel contact wordt overgebracht. Jaarlijks krijgen ongeveer 700 vrouwen de diagnose baarmoederhalskanker.

Meer informatie over (screening op) baarmoederhalskanker is te vinden op Thuisarts:

<https://www.thuisarts.nl/baarmoederhalskanker-0>

- <https://www.thuisarts.nl/baarmoederhalskanker-0/ik-heb-baarmoederhalskanker>
- <https://www.thuisarts.nl/baarmoederhalskanker-0/ik-kan-genezen-van-baarmoederhalskanker-en-kies-behandeling>
- <https://www.thuisarts.nl/baarmoederhalskanker-0/ik-kan-niet-meer-genezen-van-baarmoederhalskanker-en-kies-behandeling>
- <https://www.thuisarts.nl/baarmoederhalskanker-0/ik-krijg-operatie-bij-baarmoederhalskanker-en-wil-nog-kinderen>
- <https://www.thuisarts.nl/baarmoederhalskanker-0/ik-heb-baarmoederhalskanker-en-krijg-operatie-waarbij-mijn-baarmoeder-wordt>

Meer informatie over baarmoederhalskanker is ook te vinden op kanker.nl:

<https://www.kanker.nl/baarmoederhalskanker>

Bij deze richtlijn is een keuzekaart ontwikkeld. Een keuzekaart geeft een overzicht van opties over screening, diagnose of behandeling en helpt de arts en patiënt bij het samen beslissen. Klik hier voor de keuzekaart [baarmoederhalskanker](#).

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). De richtlijn is opgesteld door een landelijke multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de gynaecologen, medisch oncologen, radiologen, radiotherapeuten, pathologen en verpleegkundigen, patiënten(organisatie) (Olijf).

Daarnaast werd de commissie aangevuld met vertegenwoordigers vanuit Levenmetkanker. Via een enquête op het internet zijn de knelpunten bij patiënten en professionals geïnventariseerd.

Cervixcarcinoom - Algemeen

Aanleiding

In 2010 is de richtlijn cervixcarcinoom consensus based gereviseerd. De richtlijn is nu evidence based gereviseerd voor 6 geprioriteerde knelpunten. Daarbij is samengewerkt met het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) uit België.

Doelstelling

Een richtlijn is een aanbeveling ter ondersteuning van de belangrijkste knelpunten uit de dagelijkse praktijk. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek of consensus.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met cervixcarcinoom: gynaecologen, radiotherapeuten, medisch oncologen, radiologen, pathologen, oncologieverpleegkundigen, huisartsen, IKNL-consulenten, maatschappelijk werkers en psychologen.

Werkwijze werkgroep consensus based richtlijn 2010

De consensus based richtlijn cervixcarcinoom uit 2010 is gemaakt binnen de Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie (CRGO). Dit is een landelijke multidisciplinair samengestelde commissie. Er is gewerkt op basis van consensus. De meest recente literatuur is gehanteerd. De richtlijnen zijn in alle regio's besproken. Tevens zijn zij aan alle leden van de NVOG, LPRGT en NVMO ter goedkeuring voorgelegd. De richtlijnen hebben een adviserend karakter. De revisie van de richtlijn in 2010 heeft dusdanig beperkte aanpassingen opgeleverd ten aanzien van de richtlijn uit 2006, dat deze niet opnieuw uitgebreid aan het veld is voorgelegd.

Werkwijze werkgroep evidence based richtlijn 2011

In november 2010 is er een knelpunteninventarisatie gehouden d.m.v. een enquête in het veld bij professionals en patiënten(vertegenwoordigers). De meest relevante knelpunten zijn uitgewerkt tot zes uitgangsvragen (zie [bijlage 8](#)).

Vier uitgangsvragen zijn tussen KCE en IKNL verdeeld. Deze samenwerking bestond uit de verdeling van het literatuuronderzoek, de critical appraisal, evidence tabellen en het opstellen van een concept literatuurbespreking met concept conclusies. Hierbij heeft KCE uitgangsvraag 2 en 3 uitgewerkt, IKNL uitgangsvraag 1 en 4. Beide partijen hebben elkaars resultaten gevalideerd. In het geval van discrepanties werd consensus bereikt door middel van discussie. Daarnaast heeft IKNL de resultaten van de uitgangsvragen 5 en 6 van KCE ontvangen.

Voor iedere uitgangsvraag werd uit de richtlijnwerkgroep een subgroep geformeerd. De werkgroepleden pasten afzonderlijk of in subgroepen de concept literatuurbespreking en conclusies aan en stelden overige overwegingen en aanbevelingen op volgens het format overige overwegingen en formuleren van aanbevelingen (zie [bijlage 7](#)). De teksten van de richtlijn cervixcarcinoom uit 2010 zijn waar nodig geactualiseerd. In het geval van discrepanties werd consensus bereikt door middel van discussie in de richtlijnwerkgroep. De richtlijn is vervolgens door de hele richtlijnwerkgroep geaccordeerd.

De conceptringrichtlijn is 26 september 2011 naar alle betrokken wetenschappelijke-, beroeps- en patiëntenverenigingen en de landelijke en regionale tumorwerkgroepen gestuurd voor commentaar d.m.v. een enquête. Het commentaar werd verwerkt door de richtlijnwerkgroep en is de definitieve versie van de richtlijn rondgestuurd in de richtlijnwerkgroep ter accordering. Vervolgens is de richtlijn 30 december 2011 naar de mandaterende wetenschappelijke- en beroepsverenigingen gestuurd ter autorisatie.

Patiëntenvertegenwoordiging

Via de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) is de enquête voor het inventariseren van de knelpunten en het commentaar uitgezet en waren twee patiënten vertegenwoordigd in de richtlijnwerkgroep (één ervaringsdeskundige op het gebied van cervixcarcinoom en één deskundige op het gebied van richtlijnontwikkeling).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Cervixcarcinoom - Algemeen - Epidemiologie/Etiologie

Uitgangsvraag

Beschrijving van de epidemiologie en etiologie van patiënten met cervixcarcinoom bij de Nederlandse bevolking.

Aanbeveling

De incidentie van het cervixcarcinoom in Nederland bedraagt 7 per 100.000 vrouwen (gemiddeld 679 nieuwe patiënten tussen 1999-2009) per jaar (zie figuur 1). De screening op en de behandeling van de voorstadia van het cervixcarcinoom, zoals gedurende de laatste decennia actief gedaan wordt, heeft een gunstig effect op de incidentie van het cervixcarcinoom. De leeftijdsverdeling van het carcinoom van de cervix vertoont een curve verlopend van 20-95 jaar met een piek rond de 35-45 jaar. In 74% van de gevallen is cervixcarcinoom een plaveiselcelcarcinoom, in 18% een adenocarcinoom en in 8% één van de andere carcinomen. De belangrijkste risicofactor voor het cervixcarcinoom is een persisterende infectie met een oncogeen HPV type. De sterfte aan cervixcarcinoom bedraagt 2 per 100.000 vrouwen (gemiddeld 224 patiënten tussen 1999-2009) per jaar (zie figuur 1). Het cervixcarcinoom breidt zich voornamelijk uit via directe doorgroei in de omgeving en via lymfogene verspreiding. De para-aortale klieren zijn secundaire stations en zijn zelden aangedaan zonder aanwezigheid van uitzaaiingen in de pelviene klieren. De belangrijkste prognostische factoren zijn: FIGO-stadium, lymfekliermetastasen en tumorvolume. *Figuur 1 Incidentie en sterfte van patiënten met cervixcarcinoom in Nederland in de periode 1999-2009 gestandaardiseerd voor leeftijd (Bron: Kankerregistratie)* Tabel 1 Vijfjaarsoverleving van patiënten met cervixcarcinoom per stadium (Bron: Kankerregistratie).

Tabel 1. Vijfjaarsoverleving van patiënten met cervixcarcinoom per stadium (Bron: Kankerregistratie).

	Aantal jaren na diagnose					
FIGO-stadium	0	1	2	3	4	5
Ia	100%	100%	99%	99%	98%	98%
Ib	100%	98%	94%	91%	89%	87%
IIa	100%	95%	84%	80%	76%	76%
IIb	100%	92%	79%	70%	67%	64%
IIIa	100%	71%	56%	52%	48%	38%
IIIb	100%	71%	51%	42%	37%	37%
IVa	100%	47%	32%	24%	22%	21%
IVb	100%	35%	17%	12%	9%	7%

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, namelijk literatuurbespreking, conclusies, overwegingen en aanbevelingen. De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek.

Zoekstrategie

Voor uitgangsvraag 1 en 4 werd gezocht in de databases Medline, Embase en de Cochrane database of systematic reviews naar artikelen in het Engels en Nederlands.

Om de richtlijn Herstel na kanker te integreren in de richtlijn cervixcarcinoom zijn bij uitgangsvraag 4 nog 2 subvragen nader uitgezocht:

4.1 Is de behandelingeffectiviteit hoger naarmate het recidief eerder wordt gediagnosticeerd?

4.2 Welke diagnostiek is het meest geschikt om behandelbare nieuwe kankermanifestaties vroeg en accuraat te diagnosticeren?

Voor het beantwoorden van bovenstaande subvragen is de systematische review van Elit als uitgangspunt genomen.

Voor uitgangsvraag 2, 3, 5 en 6 is de ADAPTE methodologie gebruikt. In eerste instantie zijn bestaande (inter)nationale richtlijnen gezocht in Medline, National Guideline Clearinghouse en websites van oncologische organisaties. De gevonden richtlijnen werden door middel van het AGREE instrument beoordeeld op hun kwaliteit en al dan niet geselecteerd.

Voor uitgangsvraag 2, 3, 5 en 6 is de richtlijn 'management of cervical cancer' van the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) geselecteerd waarvan de literatuursearch in 2005 is uitgevoerd. Voor uitgangsvraag 5 is tevens de richtlijn 'Chemotherapy for Recurrent, Metastatic, or Persistent Cervical Cancer' geselecteerd van Cancer Care Ontario (CCO) waarvan de literatuursearch in 2006 is uitgevoerd. Vervolgens werd gezocht in de databases Medline, Embase en de Cochrane database of systematic reviews naar artikelen in het Engels en Nederlands vanaf de datum van het literatuuronderzoek van de SIGN richtlijn (2005).

Voor iedere vraag werd een aparte zoekstrategie gebruikt

Selectie

Aanbevelingen werden gebaseerd op 'beste evidence' en daarom werd naast selectie op relevantie tevens geselecteerd op bewijskracht. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de volgende hiërarchische indeling van studiedesigns gebaseerd op bewijskracht:

1. Meta-analyses en systematische reviews;
2. Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's);
3. Gecontroleerde studies (CT's).

Waar deze niet voorhanden waren, werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek, vergelijkende patiënt-controle-onderzoeken of niet-vergelijkend onderzoek.

Critical appraisal

De geselecteerde artikelen zijn vervolgens beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en geclassificeerd naar mate van bewijs (zie tabel 1&2) weergegeven in de evidence tabellen. De mate van bewijskracht en niveau van bewijs zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd, is daarbij vermeld.

Oorspronkelijke richtlijn versus revisie

Aangezien deze richtlijn teksten bevat uit zowel de richtlijn uit het jaar 2010 als uit de revisie van de richtlijn in het jaar 2011 staat bij elke paragraaf weergegeven wat voor soort tekst het betreft:

- Evidence based tekst: hierbij is een systematisch literatuuronderzoek verricht voor een bepaalde uitgangsvraag. De tekst naar aanleiding van dit literatuuronderzoek is nieuw.
- Consensus based tekst: hierbij is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd. Er wordt naar studies gerefereerd die door de werkgroepleden zelf zijn aangedragen.
- Redactionele update: hierbij is de tekst uit het jaar 2010 behouden en op basis van kennis en ervaring indien nodig aangepast. Er is geen nieuw systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd.

Tabel 1: Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

Niveau van bewijs	Conclusie gebaseerd op	Formulering
1	Eén systematische review (A1) of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2	Het is aangetoond dat...; men dient...
2	Ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B	Het is aannemelijk dat...; men zou...moeten...
3	Eén onderzoek van niveau A2, B of C	Er zijn aanwijzingen dat...; men kan...
4	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)	De werkgroep is van mening dat...

Tabel 2: Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

Voor artikelen betreffende interventie	
A1	Systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en met voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)

Voor artikelen betreffende diagnostiek

A1	Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipele, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Cervixcarcinoom - Screening

Uitgangsvraag

Hoe is screening in Nederland geregeld op het gebied van cervixcarcinoom?

Aanbeveling

De gezondheidsraad heeft in mei 2011 hierover advies uitgebracht aan de minister van volksgezondheid. Deze heeft hier op moment van uitkomen van de richtlijn nog geen uitspraak over gedaan. Het advies houdt kort weergegeven in:

1. In plaats van cytologie zal detectie op hoog-risico HPV (hr-HPV) de primaire screening gaan vormen
2. Cytologie wordt ingezet indien hr-HPV wordt aangetoond
3. Alle afwijkende cytologie (Pap 2 en hoger) leidt tot verwijzing naar de gynaecoloog voor colposcopie en/of behandeling.
4. Alle vrouwen die hr-HPV positief zijn maar cytologisch normaal, worden na 1 jaar opnieuw gescreend met alleen cytologie
5. Alle vrouwen die ook na herhaalde oproep geen uitstrijkje laten maken, krijgen een zelf-afname set toegestuurd voor vaginale zelf-afname gevolgd door hr-HPV detectie.

Zie verder [richtlijn](http://www.gr.nl/) Cervicale Intra-epitheliale Neoplasie (CIN) en het advies van de gezondheidsraad op <http://www.gr.nl/>

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Achtergrond

In Nederland bestaat het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. Tussen 30 en 60 jaar worden alle vrouwen eens per vijf jaar opgeroepen om een uitstrijkje te laten maken. Gemiddeld neemt in Nederland 70% van de vrouwen deel aan het bevolkingsonderzoek (BVO) baarmoederhalskanker en dit resulteert in een daling van de incidentie van cervixcarcinoom van maximaal 50-60%. In totaal worden ieder jaar in Nederland ongeveer 800.000 uitstrijkjes gemaakt waarvan 550.000 in het kader van het BVO. Ongeveer 1-2% van deze uitstrijkjes is aanleiding voor verwijzing voor colposcopie (10-15.000 verwijzingen per jaar) en bij ongeveer 6.000 vrouwen vindt ieder jaar een ingreep plaats. Nadere analyse van vrouwen die in Nederland cervix carcinoom kregen, laat zien dat er bij 1/3 het cervix carcinoom ontstond buiten de screeningsleeftijd, 1/3 omdat niet (consequent) deelgenomen werd aan screening en 1/3 ondanks adequate screening (de Bie, Vergers-Spooren et al. 2011). Bovenstaande was reden om te kijken of het BVO verbeterd kon worden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Pathologie bij cervixcarcinoom

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Pathologie resectiepreparaat en verslag
- Protocollaire verslaglegging PALGA
- Mate en ligging vaso-invasie

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd :

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Cervixcarcinoom - Pathologie resectiepreparaat en verslag

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat het resectiepreparaat en verslag?

Waarmee moet rekening gehouden worden met betrekking tot fertiliteitsparende behandeling?

Aanbeveling

Verplichte items pathologieverslag cervixcarcinoom

- Histologisch type volgens de WHO
- Invasiediepte
- Vaso-invasie
- Horizontale uitbreiding
- Na conisatie en/of lisexcisie daarnaast:
- Status van de snijranden (voor lisexcisie optioneel)
- Na radicale uterusextirpatie met lymfeklierdissectie daarnaast:
- Grootste diameter van de tumor
- Afstand tot de snijranden
- Aantal lymfeklieren en aantal lymfeklieren met metastase, per klierstation, zoals door de operateur aangeleverd
- Eventuele kapseldoorbraak lymfeklieren
- Infiltratie parametrium

Fertiliteitsparende behandeling

De werkgroep is van mening dat bij vrouwen met stadium IA1 cervixcarcinoom zonder vaso-invasie en met wens tot behoud van fertiliteit het uitvoeren van een "conusvormige" lisexcisie (LLETZ) kan worden overwogen, mits de snijvlakken tumorvrij en goed beoordeelbaar zijn en de laesie bij voorkeur in 1 preparaat/lis wordt gevat (in verband met adequate beoordeling van de grootte van de laesie). Revisie van het pathologisch preparaat in een centrum waar behandeling van cervixcarcinoom plaatsvindt wordt aanbevolen.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Classificatie van maligne cervix tumoren

Classificatie van maligne cervix tumoren geschiedt volgens de WHO. Hier worden alleen de hoofdgroepen genoemd:

- Plaveiselcelcarcinoom

- Adenocarcinoom, waaronder het adenosquameus carcinoom.
- Andere epitheliale tumoren, waaronder neuroendocriene tumoren (zeldzaam)
- Mesenchymale tumoren (bijv. leiomyosarcoom, rhabdomyosarcoom)
- Mixed epitheliale en mesenchymale tumoren
- Maligne lymfomen
- Doorgroei endometriumcarcinoom
- Metastasen

Plaveiselcelcarcinoom

Bij 74% van de cervixcarcinomen is er sprake van de plaveiselcel vorm. Over de zin van graderen bestaat discussie, de werkgroep is van mening dat graderen niet wordt aanbevolen. Wel maakt de WHO een onderscheid tussen grootcellig verhoornend en grootcellig niet-verhoornend plaveiselcelcarcinoom. Indien een of meerdere hoornparels worden aangetroffen is er sprake van een grootcellig verhoornend plaveiselcarcinoom.

Adenocarcinoom

Indien endocervicale klierbuisjes met een atypische epitheelbekleding zoals bij adenocarcinoom in situ microscopisch niet meer in een normale architecturale rangschikking gelegen zijn dan wel dieper gelegen zijn dan het niveau van de pre-existente endocervicale klierbuizen, is er sprake van een invasief adenocarcinoom. "Early invasion" is bij adenocarcinomen soms lastig vast te stellen. Suggestief hiervoor zijn cribriforme groei, focale squameuze cytoplasmatische veranderingen, het langgerekt worden van de atypische klierbuizen en een stroma-reactie. Ook bij adenocarcinoom dient de invasiediepte te worden gerapporteerd.

De adenocarcinomen van de cervix zijn histologisch meestal van het mucineuze endocervicale type, soms van het intestinale type of zegelringtype. Daarnaast kunnen, zoals ook in de overige organen van de tractus genitalis, verschillende differentiatievormen zoals mucineus, papillair, endometrioid en clear cell worden aangetroffen.

Aparte vermelding verdient het adenosquameuze carcinoom, dat opgebouwd is uit een vermenging van glandulaire en squameuze elementen. Deze tumoren zijn meestal weinig gedifferentieerd, hetgeen past bij het slechtere beloop, zoals dat door sommige auteurs wordt gevonden.

Invasiediepte

De diepte van de invasie wordt gemeten vanaf de basis van het epitheel vanaf het punt van ontstaan tot het diepste punt van invasie. Indien het invasieve carcinoom uitgaat van een door CIN ingenomen endocervicale klierbuis, dient de invasiediepte gemeten te worden vanaf de basis van het epitheel van de klierbuis. In het geval van een adenocarcinoom wordt de diepte van de invasie gemeten vanaf de meest dichtbij gelegen klierbuis met adenocarcinoom in situ. Bij aanwezigheid van multifocaal carcinoom worden dieptegroei en diameter van de afzonderlijke laesies vermeld. Indien de absolute invasiediepte niet gemeten kan worden, bijvoorbeeld omdat de tumor tot in de bodem van het biopt reikt, wordt de minimale invasiediepte aangegeven. Bij multifocaal carcinoom wordt het tumor stadium door de grootste laesie bepaald, de afzonderlijke laesies worden dus niet bij elkaar opgeteld.

Histopathologische kenmerken en verslaglegging

In het pathologieverslag dienen bij een biopsie of conus derhalve de volgende kenmerken te worden genoemd: histologisch type, invasiediepte, vaso-invasie en oppervlakte uitbreiding. Indien een conisatie wordt gedaan, dient al het materiaal te worden ingesloten voor histologisch onderzoek. De status van de snijranden wordt hierbij aangegeven. Het al dan niet aangegeven van de status van de snijranden bij een lisexcisie wordt lokaal in overleg met de gynaecoloog en patholoog bepaald.

Na een radicale hysterectomie en pelviene lymfeklierdissectie dienen de volgende aspecten te worden aangegeven, omdat deze mede bepalend zijn voor eventuele aanvullende behandeling: de grootste diameter van de tumor, invasiediepte, de horizontale uitbreiding van de tumor, al dan niet tumor-vrij zijn van de resectieranden, de afstand tot de resectieranden, de aan- of afwezigheid van vaso-invasie en het aantal positieve lymfeklieren van het totaal aantal lymfeklieren. Indien positieve lymfeklieren worden gevonden, dient de lokalisatie van deze lymfeklieren en eventuele kapseldoorbraak aangegeven te worden i.v.m. postoperatieve radiotherapie en eventueel chemotherapie.

Verplichte items pathologieverslag resectiepreparaat cervixcarcinoom

- Histologisch type volgens de WHO
- Invasiediepte
- Vaso-invasie
- Horizontale uitbreiding
- Na conisatie en/of lisexcisie daarnaast:
- Status van de snijranden (voor lisexcisie optioneel)
- Na radicale uterusextirpatie met lymfeklierdissectie daarnaast:
- Grootste diameter van de tumor
- Afstand tot de snijranden
- Aantal lymfeklieren en aantal lymfeklieren met metastase, per klierstation, zoals door operateur aangeleverd
- Eventuele kapseldoorbraak lymfeklieren

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Protocollaire verslaglegging PALGA

PALGA werkt continue aan het optimaliseren van de pathologie diagnostiek en verslaglegging. De invoer van de standaardverslaglegging (Synoptic Reporting) in de pathologie door middel van landelijke protocollen is daarbij essentieel: voor iedere patiënt, in elk ziekenhuis in Nederland wordt dezelfde informatie verzameld en op een duidelijke en overzichtelijke manier gepresenteerd. De bespreking van iedere patiënt in het multidisciplinaire overleg kan zo optimaal verlopen.

Landelijke protocollen worden regelmatig geactualiseerd, centraal gedistribueerd en automatisch geïmporteerd in de protocolomgeving van het laboratorium.

Landelijke protocollen histologie:

<u>Adnexen</u> (voorheen Ovariumcarcinoom)
<u>Blaas-Urethercarcinoom</u>
<u>Cervixcarcinoom</u>
<u>Colonbiops-TEM(1)</u>
<u>ColonRectumcarcinoom</u>
<u>Endometriumcarcinoom</u>
<u>Longcarcinoom</u>
<u>Long- & Pleurabiops</u>
<u>Long - Moleculaire Bepalingen</u>
<u>Maag-Oesofaguscarcinoom</u>
<u>MammacarcinoomTotaal</u> & <u>Mammabiopsie</u>
<u>Melanoom</u>
<u>Nier-Pyelum-Uretercarcinoom</u>
<u>Oogmelanoom</u>
<u>Pancreascarcinoom</u>
<u>Plaveiselcelcarcinoom van de Huid</u>
<u>Prostaatacarcinoom</u>
<u>Prostaat - Prostaatbiopsie</u>
<u>Schildkliercarcinoom</u>
<u>Schildklierpunctie</u>
<u>Testiscarcinoom</u>

Voor informatie omtrent dit protocol kunt u wenden tot : Paul Seegers, Stichting PALGA (tel. 088 - 04 02 700).
Of stuur een bericht naar paul.seegers@palga.nl of stichting@palga.nl

Werkgroep Protocollen

Om de protocolgebruikers een platform te bieden voor overleg is de werkgroep protocollen opgericht. Dit initiatief wordt gesteund door het Bestuur van de Stichting PALGA en door de NVVP/CKBU.

Alle landelijke PALGA protocollen zijn goedgekeurd door de commissie beroepsuitoefening (CBU) van de NVVP.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 21-09-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Relevantie mate en ligging vaso-invasie bij cervixcarcinoom

Uitgangsvraag

Is de mate en ligging van vaso-invasie gerelateerd aan de (ziektevrije) overleving bij patiënten met cervixcarcinoom?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Is de mate van vaso-invasie gerelateerd aan de (ziektevrije) overleving?
2. Is de locatie van vaso-invasie gerelateerd aan de (ziektevrije) overleving?

Aanbeveling

Voeg de mate of locatie van vaso-invasieve groei niet toe als verplicht onderdeel van het pathologie verslag bij cervixcarcinoom.

Overwegingen

Op basis van de conclusies van de literatuur is tot geen andere aanbeveling te komen dan mate van LVSI geen verplicht onderdeel te maken van het standaard PA-verslag bij de beoordeling van het cervixcarcinoom.

Onderbouwing

Achtergrond

Lymfangioinvasie (LVSI) is een belangrijke prognostische factor voor patiënten met carcinoom van de cervix. Er bestaat een correlatie tussen de aanwezigheid van LVSI en de aanwezigheid van lymfkliermetastasen en (ziektevrije) overleving. Vanwege de prognostische betekenis dient de aanwezigheid van LVSI als verplicht onderdeel in een pathologieverslag opgenomen te worden. Behalve de aanwezigheid van LVSI, is het voorstelbaar dat de *mate* en *ligging*, van de vaso-invasie van belang is voor de prognose.

Met *mate* van vaso-invasieve groei wordt bedoeld de uitgebreidheid van de vaso-invasieve groei (zo zijn bijvoorbeeld de termen focaal of extensieve vaso-invasieve groei bij het cervixcarcinoom niet gedefinieerd). Met *ligging* wordt de relatie tussen de lokalisatie van de vaso-invasie wordt de topografische ligging (bijvoorbeeld in parametrium) en de afstand tussen de vaso-invasie en de tumor bedoeld. In deze module is de relevantie over de mate en ligging van vaso-invasieve groei bij patiënten met cervixcarcinoom onderzocht.

Conclusies

zeer laag GRADE	<p>Er is weinig bewijs van zeer lage kwaliteit dat de mate van vaso-invasieve groei relevant is voor de ziektevrije overleving van patiënten met plaveiselcelcarcinoom van de cervix.</p> <p>Van patiënten zonder lymfkliermetastasen is er geen bewijs dat de mate van LVSI een prognostische factor is voor het recidief risico bij patiënten met cervixcarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: Scurry 2015, Chernofsky 2006, Sykes 2003</i></p>
----------------------------	--

zeer laag GRADE	<p>Er is weinig bewijs van zeer lage kwaliteit dat de ligging van vaso-invasieve groei relevant is voor (ziektevrije) overleving bij patiënten met cervixcarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: Pol 2015, Scurry 2015, Herr 2009, Memarzadeh 2003</i></p>
----------------------------	--

Samenvatting literatuur

Alle studies waren observationeel. Van de 11 studies, gingen acht studies over de mate van lymfangioinvasieve groei (LVSI) en vier studies over de ligging van vaso-invasieve groei bij patiënten met cervixcarcinoom. In alle studies was er een (zeer) lage bewijskracht. In alle studies betrof het onderzoek naar de mate van LVSI of ligging van de LVSI bij vrouwen met cervixcarcinoom. De opzet, het tumorstadium en de uitkomstmaten waren verschillend in de verschillende studies. In een aantal studies is gekeken naar uitkomstmaten in de follow-up, namelijk het ontwikkelen van een tumorrecidief (geduid als ziektevrije overleving) en/of survival (n=7). In andere studies is gekeken naar een cross-sectionele uitkomstmaat, namelijk de aanwezigheid van lymfkliermetastasen ten tijde van de radicale hysterectomie (n = 6).

Relatie mate en ligging van vaso-invasieve groei en (ziektevrije) overleving

Mate van vaso-invasieve groei

In de studies over de mate van vaso-invasieve groei, is op verschillende manieren de mate van vaso-invasieve groei gekwantificeerd.

In twee studies (Chernofsky 2006, Scurry 2015) werd aangetoond dat de mate van LVSI was geassocieerd met de ziektevrije overleving/recidief (univariate analyse), echter de mate van LVSI had geen extra prognostische waarde bovenop de aanwezigheid van lymfklier- metastasen voor het ontwikkelen van een recidief (Scurry 2015). In een andere studie (Sykes 2003) is specifiek onderzocht of er een relatie bestaat tussen de aanwezigheid (en de mate) van LVSI en het ontwikkelen van een recidief bij vrouwen *zonder* lymfkliermetastasen ten tijde van de hysterectomie. In deze studie werd een relatie gezien tussen de aanwezigheid van LVSI en het ontwikkelen van een recidief (univariate analyse), echter er werd geen relatie aangetoond met de mate van LVSI en de kans op een recidief (univariate analyse). In een derde studie (Alvadarado-Cabrero 2019) is eveneens gekeken naar de recidief rate en overleving in relatie tot de mate van LVSI, echter in deze studie is een groep vrouwen geïnccludeerd waarbij sprake was van een adenocarcinoom van de cervix met een specifieke groeiwijze, namelijk een micropapillaire groeiwijze (hetgeen een weinig voorkomend type adenocarcinoom betreft). In deze specifieke subgroep hadden alle vrouwen LVSI en 93% had lymfkliermetastasen en er werd aangetoond dat de mate van LVSI was geassocieerd met de recidief rate (univariate en multivariate analyse) en met de vijfjaars overleving (univariate analyse).

Ligging van vaso-invasieve groei

In twee studies (Herr 2009, Pol 2015) is aangetoond dat de aanwezigheid van satelliet-LVSI (d.w.z. LVSI op een afstand van ten minste 10 mm ten opzichte van het tumorfront) een prognostische factor is voor de (ziektevrije) overleving (univariate analyse). In een van deze studies (Herr 2009) was de satelliet-LVSI geen prognostische factor voor de (ziektevrije) overleving in een multivariate analyse. In de andere studie (Pol 2015) was satelliet-LVSI tevens een prognostische factor voor de (ziektevrije) overleving in een multivariate analyse. In deze laatste studie werd tevens aangetoond dat bij patiënten zonder lymfkliermetastasen de aanwezigheid van satelliet-LVSI een prognostische factor is voor de (ziektevrije) overleving (zowel univariaat als multivariaat). In een andere studie werd een verband gezien tussen het ontwikkelen van een recidief op afstand en de

afstand tussen de LVSI en het tumorfront, echter de ligging van de LVSI had geen extra prognostische waarde bovenop de aanwezigheid van lymfkliermetastasen (Scurry 2015). In de vierde studie waarin de ligging van de LVSI werd onderzocht (Memarzadeh 2003) werd geen verband gezien tussen de aanwezigheid van LVSI in het parametrium en de recidief rate en de overleving (univariate analyse). Een subgroepanalyse in de groep zonder lymfkliermetastase toonde eveneens geen relatie tussen de ligging van LVSI in het parametrium en de recidief rate en de overleving.

Relatie mate en ligging van vaso-invasie en aanwezigheid van lymfkliermetastasen

Mate van vaso-invasieve groei

In een aantal studies werd cross-sectioneel aangetoond dat de mate van LVSI was geassocieerd met de aanwezigheid van lymfkliermetastasen (Scurry 2015, univariate analyse; Urabe 2006, univariate analyse; Chandacham 2005, univariate analyse; Roman 1998, univariate en multivariate analyse) waarbij in de studie van Urabe alleen een verband werd aangetoond indien de mate van LVSI was vastgesteld na aanvullend onderzoek middels D2-40, echter werd er geen verband aangetoond op basis van de HE beoordeling. In een andere studie werd geen verband gevonden tussen mate van LVSI en de aanwezigheid van lymfkliermetastasen (Sakuragi 1999, univariate analyse). In deze laatste studie werd wel een verband gezien tussen de aanwezigheid van bloedvat invasie en de aanwezigheid van ovariummetastasen.

Ligging van vaso-invasieve groei

In de studies waarin de ligging van de LVSI werd onderzocht (Memarzadeh 2003, Herr 2009, Pol 2015) werd in één studie (Memarzadeh 2003) een verband gezien tussen de aanwezigheid van LVSI in het parametrium en de aanwezigheid van lymfkliermetastasen. In de studie van Pol et al. hadden slechts 18 patiënten lymfkliermetastasen (8.6%). Bij patiënten met satelliet-LVSI werden vaker lymfkliermetastasen gevonden: 38.9% (7/18) indien satelliet-LVSI en 5,7% (11/192) indien geen satelliet-LVSI (dit verschil is (nog) niet getoetst op significantie). In het artikel van Herr et al. is de relatie tussen satelliet-LVSI en lymfkliermetastasen niet onderzocht. In de studie van Scurry et al. was een toename in afstand tussen de LVSI en het tumorfront geassocieerd met een grotere kans op lymfkliermetastasen.

Resultaten

Uitkomstmaat ziektevrij overleving/recidief risico: er zijn drie studies (Scurry 2015, Chernofsky 2006, Sykes 2003) waarin de mate van LVSI is onderzocht en er zijn twee studies (Pol 2015, Scurry 2015, Herr 2009) waarin de ligging van LVSI is onderzocht in relatie tot ziektevrije overleving (recidief risico) en overleving.

De studie van Scurry et al. concludeert dat zowel de mate als ligging van LVSI gerelateerd is aan het ontwikkelen van een recidief op afstand, echter de mate en ligging van de LVSI had geen extra prognostische waarde bovenop de aanwezigheid van lymfkliermetastasen.

De studie van Chernofsky et al. concludeert dat de mate van LVSI geassocieerd is met de vijfjaars ziektevrije overleving (zie onderstaande tabel, $p=0.006$ univariate analyse). De kwantificeringsmethode om de mate van LVSI uit te drukken is aan de hand van resultaten van de analyses uitgedrukt en is daarom een lastig te implementeren kwantificerings- methode. Het effect van mate van LVSI was daarbij marginaal wanneer er aanvullende gestratificeerde analyses werden verricht voor andere factoren (cervicale invasie, lymfklierstatus en betrokkenheid parametrium).

Mate van vaso-invasie Aantal foci, % blokken	Aantal Niet-recurrence free/totaal	5-years recurrence free (%)
1-5 foci, in 1-29 % blokken	0/22	100%
>5 foci 1-29% blokken	5/22	76% (+/- 10%)
>5 foci, > 29% blokken	8/20	57% (+/- 12%)

De studie van Sykes et al. concludeert dat bij de groep patiënten zonder lymfkliermetastasen de aanwezigheid van LVSI *wel* relevant maar *de mate* van LVSI *niet* relevant is voor het recidief risico.

De studies van Herr et al. en Pol et al. tonen dat de ligging van LVSI, gedefinieerd als satelliet LVSI op een afstand van tenminste 10 mm ten opzichte van het tumorfront, een prognostische factor is voor (ziektevrije)overleving in een univariate analyse. Wanneer een multivariate analyse werd toegepast, vond de studie van Pol et al. wel maar de studie Herr et al. niet dat satelliet-LVSI ook een prognostische factor is voor de (ziektevrije) overleving.

In de studie van Pol et al. werd tevens aangetoond dat bij patiënten zonder lymfkliermetastasen de aanwezigheid van satelliet-LVSI een prognostische factor is voor de (ziektevrije) overleving (zowel univariaat als multivariaat). In de studie van Memarzadeh et al. waarin de ligging van de LVSI in het parametrium werd onderzocht, werd geen verband gezien tussen recidief rate en de overleving (univariate analyse).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ziektevrije overleving is op basis van deze observationele studies verlaagd naar zeer laag omdat er sprake was van een klein aantal events (imprecisie).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

P: patiënten met cervixcarcinoom

I: mate en/of ligging vaso-invasie is wel relevant voor de uitkomstmaat

C: mate en/of ligging vaso-invasie is niet relevant voor de uitkomstmaat

O: (ziektevrije) overleving

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte ziektevrije of overall overleving voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Embase, Medline en Cochrane is op 6 augustus 2019 met relevante zoektermen gezocht naar literatuur over mate en ligging van lymfovasculaire invasie (LVSI) of bloedvat invasie (BVI) in cervixcarcinoom. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 514 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: als er een opmerking in het abstract was over de mate en/of ligging van vaso-invasie bij patiënten met cervixcarcinoom. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie negen studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de

volledige tekst, werden vervolgens drie studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en zes studies geselecteerd. Daarnaast zijn vier extra studies gevonden en geselecteerd aan de hand van de informatie en referenties in de beoordeelde studies. Er waren van tevoren geen sleutelpublicaties bekend over dit onderwerp.

Aangezien er vier publicaties aan de hand van de referenties gevonden waren die niet in de originele zoekactie geïdentificeerd waren, is er een additionele zoekactie uitgevoerd met extra zoektermen, weer in dezelfde drie databases. Dit leverde 125 extra artikelen op, inclusief de vier artikelen die in de oorspronkelijke zoekactie gemist waren. De extra zoek actie leverde, na selectie, één extra artikel op.

Resultaten

11 studies zijn definitief opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-bias-tabel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-11-2021

Laatst geautoriseerd : 22-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Alvarado-Cabrero I., McCluggage W.G., Estevez-Castro R., Pérez-Montiel D., Stolnicu S., Ganesan R., Vella J., Castro R., Canedo-Matute J., Gomez-Cifuentes J., Rivas-Lemus V.M., Park K.J., Soslow R.A., Oliva E., Valencia-Cedillo R. (2019). Micropapillary Cervical Adenocarcinoma: A Clinicopathologic Study of 44 Cases. *Am J Surg Pathol.*, 43, 802-809
- 2 - Chandacham A., Charoenkwan K., Siriaunkgul S., Srisomboon J., Suprasert P., Phongnarisorn C., Cheewakraingrai C., Siriaree S., Tantipalakorn C., Kietpeerakool C. (2005). Extent of lymphovascular space invasion and risk of pelvic lymph node metastases in stage IB1 cervical cancer. *J Med Assoc Thai.*, 88, Suppl 2, S31-6.
- 3 - Chernofsky M.R., Felix, J.C., Muderspach, L.I., Morrow, P., Wei, Y., Groshen, S.G., Roman, L.D. (2006). Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecologic Oncology* 100, 288 –293
- 4 - Herr D., König J., Heilmann V., Koretz K., Kreienberg R., Kurzeder C. (2009). Prognostic impact of satellite-lymphovascular space involvement in early-stage cervical cancer. *Ann Surg Oncol.*, 16, 128-132
- 5 - Memarzadeh S., Natarajan S., Dandade D.P., Ostrzega N., Saber P.A., Busuttill A., Lentz S.E., Berek J.S., (2003). Lymphovascular and perineural invasion in the parametria: a prognostic factor for early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol.*, 102, 612-9.
- 6 - Pol F.J.M., Zusterzeel P.L.M., van Ham M.A.P.C., Kuijpers D.A.T., Bulten J., Massuger L.F.A.G. (2015). Satellite lymphovascular space invasion: an independent risk factor in early stage cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, 138, 579-584.
- 7 - Roman L.D., Felix J.C., Muderspach L.I., Varkey T., Burnett A.F., Qian D., Morrow C.P. (1998). Influence of quantity of lymph-vascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol.*, 68, 220-5.
- 8 - Sakuragi N., Takeda N., Hareyama H., Fujimoto T., Todo Y., Okamoto K., Takeda M., Wada Si, Yamamoto R., Fujimoto S. (2000). A multivariate analysis of blood vessel and lymph vessel invasion as predictors of ovarian and lymph node metastases in patients with cervical carcinoma. *Cancer*, 88, 2578-83.
- 9 - Scurry, J., Hacker N.F., Barlow E., Friedlander M., Jacksom M. (2015). Is quantification of lymphovascular space invasion useful in stage IB2 cervical carcinomas? *J Obstet Gynaecol.*, 35, 377-381.

- 10 - Sykes, P., Allen, D., Cohen, C., Scurry, J., Yeo, D. (2003). Does the density of lymphatic vascular space invasion affect the prognosis of stage Ib and IIA node negative carcinoma of the cervix? *Int J Gynecol Cancer*, 13, 313—316.
- 11 - Urabe A., Matsumoto T., Kimura M., Sonoue H., Kinoshita K. (2006). Grading system of lymphatic invasion according to D2-40 immunostaining is useful for the prediction of nodal metastasis in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Histopathology*, 49, 493-7.

Cervixcarcinoom - Diagnostiek - Medisch Technisch

Na het stellen van de diagnose cervixcarcinoom d.m.v. histologisch onderzoek vindt klinische stadiëring plaats conform de FIGO richtlijnen (door een oncologisch gynaecoloog en radiotherapeut tezamen). De klinische stadiëring wordt na vaststellen niet meer veranderd. Wanneer er twijfel bestaat over het klinisch stadium dient het laagste stadium te worden gekozen. Het is bekend dat de klinische stadiëring slechts in circa 60% correleert met de histopathologische bevindingen (chirurgische stadiëring), indien deze bekend zijn. Zie de module TNM classificatie.

Dit subhoofdstuk is onderverdeeld in paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u op paragraaftitel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Cervixcarcinoom - Diagnostiek - Symptomen

Uitgangsvraag

Kan men cervixcarcinoom diagnostiseren met behulp van symptomen, zoja welke?

Aanbeveling

In de beginfase van het cervixcarcinoom heeft de patiënt vaak geen klachten en wordt de diagnose meestal na afname cervixcytologie (screening) gesteld. Bij toename van de tumormassa kunnen door de necrotische en proliferatieve veranderingen van het cervixweefsel de volgende klachten optreden: abnormaal (intermenstrueel) vaginaal bloedverlies, contactbloedingen en abnormale fluor vaginalis. In hogere stadia kunnen mictiestoornissen (dysurie), defaectiestoornissen, pijn onder in de buik of rug en lymfoedeem optreden.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Cervixcarcinoom - Diagnostiek - Lichamelijk onderzoek

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat het diagnostisch lichamelijk onderzoek bij cervixcarcinoom?

Aanbeveling

Het gynaecologisch onderzoek bestaat uit inspectie en palpatie van de genitalia interna en de parametria. Indien de patiënt niet goed poliklinisch te onderzoeken is of er twijfel bestaat omtrent de uitbreiding van de tumor, wordt dit onderzoek onder narcose verricht door een oncologisch gynaecoloog en radiotherapeut tezamen. Hierbij wordt een schatting gemaakt van de grootte van de tumor en beoordeeld of er ingroei is in de parametria en de vagina. Indien er verdenking bestaat op doorgroei van de tumor in de blaas of in het rectum wordt tevens een cystoscopie resp. proctoscopie uitgevoerd. Bij het algemeen lichamelijk onderzoek wordt gelet op vergrote klieren in de liezen en in de fossa supraclavicularis met name links.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Cervixcarcinoom - Diagnostiek - Beeldvorming

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat het diagnostisch beeldvormend onderzoek bij verdenking op cervixcarcinoom?

Aanbeveling

- X-thorax: mag conform de FIGO staging gebruikt worden om het klinisch stadium vast te stellen en kan het behandelplan beïnvloeden. Dit is eenvoudig te verrichten en wordt om die reden aanbevolen.
- Beeldvorming van de nieren/ureteren en eventuele afvoedbelemmering: wordt conform de FIGO staging aangeraden en is van invloed op de klinische staging. Beeldvorming kan middels echografie of CT scan.

Voor diagnostiek primaire tumor en lymfekliermetastasen zie volgende modules: ([Beeldvorming primaire tumor](#); [Beeldvorming lymfekliermetastasen](#)).

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Met lichamelijk onderzoek door gynaecoloog en radiotherapeut samen (al dan niet onder narcose, afhankelijk van de beoordeelbaarheid) en beeldvorming van thorax en eventuele afvoedbelemmering van de urinewegen, bestaat een redelijke inschatting van de lokale uitbreiding van de tumor.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Cervixcarcinoom - Diagnostiek - Lab onderzoek

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat het laboratorium onderzoek bij de diagnostiek van cervixcarcinoom?

Aanbeveling

Routine (pre-operatief) bloedonderzoek. In geval van chemotherapie: volledig bloedbeeld, inclusief nierfunctie. Voor tumormarkers zie module [Tumormarkers](#).

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Cervixcarcinoom - diagnostiek - Tumormarkers

Uitgangsvraag

Bij patiënten met invasief cervixcarcinoom, wat is het afkappunt van de tumormarkers SCC en CA125 voor het definiëren van een hoog risicogroep met betrekking tot lokale tumoruitbreiding, lymfekliermetastasen en metastasen op afstand?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat er nog onvoldoende literatuur is over de klinische toepassing van de tumormarkers SCC en CA125 voor het definiëren van een hoog risicogroep met betrekking tot prognose en lymfekliermetastasen.

Overwegingen

Aangezien bewijs ontbreekt dat met tumormarkers een hoog risicogroep voor lokale tumoruitbreiding of (lymfeklier)metastasen adequaat kan worden gedefinieerd, hebben overige overwegingen met betrekking tot deze diagnostiek geen betekenis.

Onderbouwing

Conclusies

Het is aannemelijk dat er geen goed afkappunt is van CA125 voor het definiëren van een hoog risicogroep bij patiënten met adenocarcinoom/adenosquameus cervixcarcinoom met betrekking tot lymfekliermetastasen (mediane sensitiviteit 43% (range 18-67%); mediane specificiteit 72% (range 60-84%))

Niveau 2: B Bender et al. 2003 (3); Kotowicz et al. 2008 (4)

Het is aannemelijk dat er geen goed afkappunt is van SCC voor het definiëren van een hoog risicogroep bij patiënten met plaveiselcelcarcinoom met betrekking tot een tumorgrootte van meer dan 4 cm (sensitiviteit 64%; specificiteit 31%).

Niveau 2: B Yuan et al. 2002 (8); Chen et al. 2008 (5)

Het is aannemelijk dat er geen goed afkappunt is van SCC voor het definiëren van een hoog risicogroep bij patiënten met plaveiselcelcarcinoom met betrekking tot lymfekliermetastasen (mediane sensitiviteit 67%; range 53-79%; mediane specificiteit 56%; range 38-84%).

Niveau 2: B Takeda et al. 2002 (6); Chen et al. 2008 (5); Kotowicz et al. 2008 (4); van de Lande et al. 2009 (7)

Samenvatting literatuur

Consensus based literatuurbespreking

De literatuur search heeft zich beperkt tot tumormarkers die als het meest accuraat worden beschreven in de literatuur met betrekking tot detectie van lymfekliermetastasen en prognose. Dit zijn het CA125 als merkstof voor het adenocarcinoom en het SCC (squamous cell carcinoma antigen) voor het plaveiselcelcarcinoom van de cervix. Ook andere tumormarkers zoals bijv het TPA (tissue polypeptide antigen), TPS (tissue specific antigen) zijn onderzocht in de literatuur, maar als minder accuraat beschreven (1) (2).

Evidence based literatuurbespreking

CA125

Twee studies evalueerden CA125 voor de detectie van lymfekliermetastasen. Bij een afkappunt van ≥ 30 U/mL was de sensitiviteit van CA125 voor de detectie van lymfekliermetastasen 67% (specificiteit 84%; NPV 92%; PPV 46%) in vergelijking met het histologisch preparaat bij patiënten met adenocarcinoom of adenosquameus carcinoom (3).

Bij een afkappunt van $\geq 5,0$ ng/ml was de sensitiviteit van CA125 voor de detectie van lymfekliermetastasen 18% (specificiteit 60%; NPV 66%; PPV 15%), waarbij werd vergeleken met het histologisch preparaat of met CT bij patiënten met cervixcarcinoom (4). De geïnccludeerde patiënten hadden adenocarcinoom of plaveiselcelcarcinoom. De uitkomsten werden echter niet uitgesplitst naar histologisch subtype.

SCC (Squamous cell carcinoma antigen)

Vier studies gepubliceerd vanaf 2001 evalueerden verschillende afkappunten voor SCC bij patiënten met plaveiselcelcarcinoom.

Eén studie evalueerde of SCC een tumorgrootte van 4 cm of meer kon detecteren. In een studie waarin SCC werd vergeleken met CT (of klinisch onderzoek), was de sensitiviteit bij een afkappunt van $\geq 2,0$ ng/ml 64% (specificiteit 31%; NPV 8%; PPV 91%) (5).

Drie studies evalueerden of SCC lymfekliermetastasen kon detecteren. In de eerste studie, die SCC vergeleek met CT, was de sensitiviteit van SCC $\geq 2,0$ ng/ml 77% (specificiteit 38%; NPV 91%; PPV 18%) (5). De tweede studie vergeleek SCC $\geq 1,5$ ng/ml met histologie, en mat een sensitiviteit van 79% (specificiteit 56%; NPV 88%; PPV 40%) (6). De derde studie vergeleek SCC ook met histologie, maar dan in twee verschillende subgroepen (7). Bij patiënten met stadium IB1 was de sensitiviteit van SCC $\geq 1,65$ ng/ml 53% (specificiteit 84%; NPV 85%; PPV 50%) en bij patiënten met stadium IIB2 of IIA was dat 63% (specificiteit 46%; NPV 63%; PPV 40%).

Eén studie die CA125 evalueerde, keek ook naar SCC voor het detecteren van lymfekliermetastasen bij patiënten met adenocarcinoom of plaveiselcelcarcinoom. In deze studie, waarbij een vergelijking werd gemaakt met histologie of CT, was de sensitiviteit van SCC $\geq 1,5$ ng/ml 67% (specificiteit 84%; NPV 92%; PPV 46%) (4).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Gaarenstroom, K. N., G. G. Kenter, et al. (2000). "Can initial serum cyfra 21-1, SCC antigen, and TPA levels in squamous cell cervical cancer predict lymph node metastases or prognosis?" *Gynecol Oncol* 77(1): 164-170.
- 2 - Sturgeon, C. M., M. J. Duffy, et al. (2010). "National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers." *Clin Chem* 56(6): e1-48.
- 3 - Bender, D. P., J. I. Sorosky, et al. (2003). "Serum CA 125 is an independent prognostic factor in cervical adenocarcinoma." *Am J Obstet Gynecol* 189(1): 113-117.
- 4 - Kotowicz, B., M. Fuksiewicz, et al. (2008). "The value of tumor marker and cytokine analysis for the assessment of regional

lymph node status in cervical cancer patients." Int J Gynecol Cancer 18(6): 1279-1284.

5 - Chen, S. W., J. A. Liang, et al. (2008). "Clinical implications of elevated pretreatment carcinoembryonic antigen in patients with advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix." Tumor Biology 29(4): 255-261.

6 - Takeda, M., N. Sakuragi, et al. (2002). "Preoperative serum SCC, CA125, and CA19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix." Acta Obstet Gynecol Scand 81(5): 451-457.

7 - van de Lande, J., E. M. Davelaar, et al. (2009). "SCC-Ag, lymph node metastases and sentinel node procedure in early stage squamous cell cervical cancer." Gynecol Oncol 112(1): 119-125.

8 - Yuan, C. C., P. H. Wang, et al. (2002). "Both TPA and SCC-Ag levels are prognostic even in high-risk stage Ib-IIa cervical carcinoma as determined by a stratification analysis." Eur J Gynaecol Oncol 23(1): 17-20.

Hiv testen

Uitgangsvraag

Is het zinvol om standaard op hiv te testen bij een nieuwe diagnose cervixcarcinoom?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

Is het kosteneffectief om te testen op hiv bij een cervixcarcinoom?

Aanbeveling

Bied een hiv-test aan bij een nieuwe diagnose cervixcarcinoom.

Overwegingen

Het eerder diagnosticeren van een onderliggende hiv-infectie heeft tevens gunstige gevolgen voor het individu en de algehele populatie. Door met medicatie te starten, wordt verdere schade aan het immuunsysteem voorkomen, waardoor de hiv-gerelateerde mortaliteit en morbiditeit en daarmee ziekenhuisopnames voor een belangrijk deel voorkomen kunnen worden. Daarnaast leidt diagnose en behandeling van een hiv-infectie tot preventie van hiv-transmissie [Rodger 2019].

Het diagnosticeren van een onderliggende hiv-infectie en het starten met hiv-medicatie heeft ook invloed op de prognose van het cervixcarcinoom. Een onderliggende hiv-infectie is geassocieerd met een presentatie van cervixcarcinoom op jongere leeftijd, verder gevorderde ziekte bij presentatie, slechtere prognose, snellere progressie en meer therapiefalen [Ferreira, 2017; Kelly, 2018; Glasmeyer, 2022; Dryden-Peterson, 2016]. Uit een systematische review van cross-sectionele studies en cohortstudies blijkt dat onder vrouwen met hiv die adequaat behandeld worden een lagere hrHPV prevalentie (aOR 0.83), minder CIN2+ (aOR 0.59), minder progressie van squameuze intra-epitheliale leasie (SIL), meer (spontane) regressie van SIL en minder incidentie van cervixcarcinoom (aOR 0.40) wordt gezien ten opzichte van vrouwen met onbehandelde hiv-infectie [Kelly, 2018].

De prevalentie ongediagnosticeerde hiv bij patiënten met een cervixcarcinoom ligt met 0,6% ruim boven de kosteneffectiviteitsgrens van 0,1%. Zelfs wanneer we er vanuit gaan dat alle patiënten die niet getest zijn op hiv een negatieve hiv-test hebben in de hierboven genoemde studies (17/7.046), zou de hiv-prevalentie met 0,24% ruim hoger dan de kosteneffectiviteitsdrempel van 0,1% zijn [Paltiel, 2005]. Het aanbieden van een hiv-test middels opt-out is een kleine investering voor een redelijk aangetoonde gezondheidswinst. Daarnaast kan de patiënt altijd beslissen het aanbod niet te accepteren. De zorgverlener doet er goed aan aandacht te hebben voor counseling bij het bespreken van een hiv-test. Uitleg dat deze test tot de standaard diagnostiek behoort en dat hiv goed te behandelen is, wat ook de behandeling van cervixcarcinoom ten goede komt, kan de patiënt helpen dit testadvies goed te plaatsen.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Het klinisch relevant effect van de interventie (standaard op hiv te testen bij een nieuwe diagnose cervixcarcinoom) ten opzichte van de controleconditie (niet op hiv testen) is het potentieel diagnosticeren van een nog ongediagnosticeerde hiv-infectie. Uit de literatuurstudie kan worden geconcludeerd dat deze strategie kosteneffectief is, omdat de gerapporteerde prevalentie ongediagnosticeerde hiv hoger is dan de

drempel waarboven routinematig op hiv testen kosteneffectief is [Paltiel, 2005]. (tijdig) Diagnosticeren van een hiv-infectie heeft belangrijke gezondheidsvoordelen voor de patiënt, omdat late diagnose en behandeling is geassocieerd met hogere morbiditeit, mortaliteit en meer ziekenhuisopnames. Daarnaast bevordert tijdige hiv-diagnose en behandeling de prognose van het cervixcarcinoom. Hiv-infectie is geassocieerd met presentatie van cervixcarcinoom op jongere leeftijd, verder gevorderde ziekte bij presentatie, slechtere prognose, snellere progressie en meer therapie falen [Ferreira, 2017; Kelly, 2018; Glasmeyer, 2022; Dryden-Peterson, 2016]. Uit een systematische review van cross-sectionele studies en cohortstudies blijkt dat onder vrouwen met hiv die adequaat behandeld worden een lagere hrHPV prevalentie (aOR 0.83), minder CIN2+ (aOR 0.59), minder progressie van SIL, meer (spontane) regressie van SIL en minder incidentie van cervixcarcinoom (aOR 0.40) wordt gezien ten opzichte van vrouwen met onbehandelde hiv infectie [Kelly, 2018]. Ten slotte leidt diagnose en behandeling van hiv-infecties tot preventie van hiv-transmissie [Rodger, 2019]. Er is dus duidelijke gezondheidswinst te verwachten van het diagnosticeren van een nog onbekende hiv-infectie ten tijde van cervixcarcinoom diagnose.

De bewijskracht voor deze aanbeveling wordt beïnvloed door het feit dat een relatief lage proportie van de patiënten in de studies een hiv-test ontvingen. Hierdoor kan zowel een onder- als een overschatting van de daadwerkelijke prevalentie ongediagnosticeerde hiv zijn ontstaan. Dit heeft als gevolg dat het behalen van de kosteneffectiviteitsdrempel van 0,1% prevalentie ongediagnosticeerde hiv een zekere mate van onzekerheid kent. Belangrijk is om in deze overweging mee te nemen dat er een verdunningseffect bestaat. In de studies die gevonden werden zitten ook vrouwen met hooggradige cervixdysplasie dus de noemer in deze analyse bestaat niet alleen uit vrouwen met cervixcarcinoom. Verwacht wordt dat de hiv-prevalentie stijgt als er alleen vrouwen met cervixcarcinoom worden meegenomen.

De eerder genoemde kennislacune is het gevolg van ontbreken van expliciete aanbevelingen voor het routinematig testen op hiv bij patiënten met cervixcarcinoom. Surveillance of monitoring van landelijke hiv-cijfers onder patiënten met cervixcarcinoom na implementatie van deze aanbeveling kan bijdragen aan de bewijskracht.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De belangrijkste doelen van de interventie voor de patiënt zijn het voorkomen van nadelige gevolgen van een onbehandelde hiv-infectie, in het bijzonder in de context van een behandeling van het cervixcarcinoom. Uit studies onder mensen met hiv in Nederland is bekend dat het bespreken van hiv-diagnostiek zelden tot nooit als belastend wordt ervaren door de patiënt. [Raben, 2015] Eventuele belasting voor de patiënt betreft het uitvoeren van een venapunctie ten behoeve van de hiv-test, maar dit kan worden meegenomen met het overige diagnostische onderzoek wat door middel van venapunctie wordt uitgevoerd ten tijde van het diagnostisch traject bij cervixcarcinoom.

Test

Kosten (middelenbeslag)

Niet van toepassing.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Niet van toepassing.

Haalbaarheid en implementatie

De praktische haalbaarheid van deze interventie wordt hoog ingeschat.

Onderbouwing

Achtergrond

Late hiv-diagnose is geassocieerd met meer morbiditeit, meer mortaliteit, meer transmissie en hogere zorgkosten. Tevens kan het niet diagnosticeren van een onderliggende hiv-infectie gevolgen hebben voor de behandeling van de hiv-indicatoraandoening.

Hiv-indicatoraandoeningen komen vaker voor bij mensen met hiv dan bij mensen zonder hiv. In de richtlijnen van o.a. het European Center for Disease Control and prevention (ECDC), het rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu (RIVM) en de landelijke coördinatie infectieziektebestrijding (LCI) wordt aanbevolen op hiv te testen bij de aanwezigheid van een hiv-indicatoraandoening. Cervixcarcinoom en hooggradige dysplasie is een hiv-indicatoraandoening. De huidige cervixcarcinoom richtlijn bevat dit hiv-test advies niet. Er is minder kans is op recidief en betere prognose van het cervixcarcinoom als tegelijkertijd de onderliggende hiv-infectie behandeld wordt [1-2]. Standaard screenen op hiv bij indicatoraandoeningen verlaagt de kans op de nadelige gevolgen van ongediagnosticeerde hiv en is kosteneffectief indien de prevalentie ongediagnosticeerde hiv $\geq 0,1\%$ is [3]. Het percentage nieuw gediagnosticeerde hiv infecties bij patiënten met een nieuwe diagnose cervixcarcinoom zal dus een indicator zijn voor de te bereiken gezondheidswinst of prognoseverbetering van deze groep patiënten wanneer routinematig op hiv wordt getest in deze patiëntenpopulatie. Daarom hebben wij uitgezocht of het zinvol en kosteneffectief is om standaard te testen op hiv bij een nieuwe diagnose cervixcarcinoom.

Conclusies

Zeer laag	<p>De prevalentie ongediagnosticeerde hiv onder vrouwen met cervixcarcinoom is hoger (0,6%) dan de kosteneffectiviteitsdrempel voor hiv-screening (0,1%) [3]. Het is daarom zinvol om standaard op hiv te testen bij een nieuwe diagnose cervixcarcinoom, om eventuele ongediagnosticeerde hiv-infecties te identificeren.</p> <p>Bron Mosimann, 2014; Hwang, 2015; Raben, 2015; Agustí, 2016; Qureshi, 2017; Carlander, 2017; Raben, 2019; Bogers 2021 (1); Bogers 2021 (2)]</p>
------------------	---

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

We hebben 34 studies gevonden die relevant waren voor het beantwoorden van onze uitgangsvraag. Na te selecteren op setting (Westerse setting) en startjaar studie (de laatste 20 jaar) bleven er 9 studies over. Van deze studies vonden 7 plaats in Europa, 1 in de Verenigde Staten en 1 in Westerse landen (zowel binnen als buiten Europa). Zes studies waren cohortstudies (4 retrospectief en 2 prospectief), 1 was een populatiestudie op basis van surveillance data, 1 was een cross-sectionele populatiestudie en 1 was een systematische review. In 3 studies werden enkel vrouwen met invasief cervixcarcinoom geïnccludeerd. In de overige 6 studies werden ook vrouwen met hooggradige cervixdysplasie geïnccludeerd en kon geen onderscheid worden gemaakt tussen deze groepen op basis van de beschikbare data. Mediane studieduur was 3,9 jaar (interkwartielafstand 1,4-8,1 jaar). Mediane sample grootte was 615 patiënten (interkwartielafstand 252-1341).

Resultaten

Prevalentie ongediagnosticeerde hiv van $\geq 0,1\%$

Van 7.046 patiënten was hiv-test data beschikbaar in de 9 geïnccludeerde studies. Hiervan waren 2.719 (39%) op hiv getest rondom hun diagnose van cervixcarcinoom of hooggradige cervixdysplasie. Van deze 2.719 geteste patiënten bleken er 17 (0,6%) hiv-positief.

Hoewel er dus maar een beperkt percentage op hiv getest werd, was het percentage positief hoger dan de kosteneffectiviteitsdrempel voor routinematig op hiv screenen van 0,1%. Onder alleen patiënten met invasief cervixcarcinoom (Hwang 2015, Raben 2015, Mosimann 2014 en Agustí 2016) was 488/1500 (33%) op hiv getest, waarvan 3/488 (0,6%) positief. In één Zweedse studie (Carlander 2017) was niet gekeken naar de uitkomst van een hiv-test ten tijde van cervixcarcinoom of –dysplasie diagnose, maar was op basis van surveillance data teruggerekend wie achteraf gezien ten tijde van cervixcarcinoom of –dysplasie diagnose een hiv-infectie had, die later gediagnosticeerd werd. Van de 62.874 patiënten met hooggradige cervixdysplasie of cervixcarcinoom hadden 221 patiënten (0,35%) een hiv-infectie. Hiervan hadden 46 patiënten hooggradige cervixdysplasie of cervixcarcinoom voorafgaand aan hun hiv-diagnose.

Er werd geschat dat 38 van deze 46 patiënten (38/62.874; 0,06%, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,04%-0,08%) reeds hiv-positief waren ten tijde van hun hooggradige cervixdysplasie of cervixcarcinoom diagnose, zonder dat dat op dat moment werd gediagnosticeerd. In de Carlander studie werd een aanname gedaan ten aanzien van de hiv-testuitslag en er werd niet daadwerkelijk een hiv-test verricht bij de diagnose cervixcarcinoom/cervixdysplasie, zoals dat in de andere studies wel werd gedaan.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **prevalentie ongediagnosticeerde hiv van $\geq 0,1\%$** is met 3 niveaus verlaagd gezien:

- **Risk of bias/imprecisie:** Meerdere studies hebben een unclear/high risk of bias. Dit heeft met name te maken met de lage percentages patiënten die een hiv-test ontvingen in de verschillende studies (imprecisie). Hierdoor kan zowel een onder- als een overschatting van de daadwerkelijke prevalentie ongediagnosticeerde hiv zijn ontstaan. Echter, als we er vanuit zouden gaan dat alle patiënten die niet getest zijn op hiv een negatieve hiv-test hebben dan zouden 17 vrouwen positief getest zijn op hiv op een totaal van 7.046 vrouwen. Dit resulteert in een hiv-prevalentie van 0,24%. Dit is nog steeds hoger dan de kosteneffectiviteitsdrempel van 0,1% [3].
- **Indirectheid:** In zes van de negen geïnccludeerde studies werden ook vrouwen met hooggradige cervixdysplasie geïnccludeerd, en kon geen onderscheid worden gemaakt tussen deze groepen op basis van de beschikbare data. Over alleen vrouwen met invasieve cervixcarcinoom is dus beperktere data beschikbaar.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden, is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Is het zinvol om standaard op hiv te testen bij een nieuwe diagnose cervixcarcinoom?

P: patiënten: vrouwen met cervixcarcinoom + hooggradige dysplasie

I: interventie: standaard een hiv-test aanbieden

C: controle: geen hiv-test aanbieden

O: outcome: Aantal nieuwe hiv-diagnoses

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte een **prevalentie ongediagnosticeerde hiv** (een) voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat.

Per uitkomstmaat:

De werkgroep definieert een **prevalentie ongediagnosticeerde hiv van $\geq 0,1\%$** als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via embase.com), de Cochrane library (via Wiley) en Web of Science is op 22 februari 2022 met relevante zoektermen gezocht naar artikelen die de prevalentie ongediagnosticeerde hiv bij een nieuwe diagnose cervixcarcinoom beschrijven. Om geen relevante artikelen te missen, is hierin is ook hooggradige dysplasie meegenomen. Het meeste onderzoek benadert hooggradige dysplasie en cervixcarcinoom als een continuüm. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 1.832 treffers op. Na het verwijderen van duplicates bleven er 1.003 studies over voor screening. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: studies over patiënten met een cervixcarcinoom of een hooggradige dysplasie (CIN III of hoger) waarbij een hiv-test is gedaan. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 47 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 15 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 32 studies definitief geselecteerd. Er werd nog 1 relevante studie toegevoegd die gevonden werd bij het doornemen van de volledige artikelen en 1 studie bestond uit twee delen, waardoor we die hebben opgesplitst als twee losse studies. Hierdoor kwamen we op een totaal van 34 studies. Daarna is geselecteerd op setting en startjaar studie (Westerse setting en maximaal 20 jaar geleden) en bleven 9 relevante artikelen over.

Resultaten

Negen onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-05-2024

Laatst geautoriseerd : 27-05-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Agustí C, Montoliu A, Mascort J, Carrillo R, Almeda J, Elorza JM, Aragón M, Casabona J. Missed opportunities for HIV testing of patients diagnosed with an indicator condition in primary care in Catalonia, Spain. *Sex Transm Infect.* 2016 Aug;92(5):387-92. doi: 10.1136/sextrans-2015-052328. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26888659.
- 2 - Bogers SJ, Hulstein SH, Schim van der Loeff MF, de Bree GJ, Reiss P, van Bergen JEAM, Geerlings SE; HIV Transmission Elimination AMsterdam (H-TEAM) Consortium. Current evidence on the adoption of indicator condition guided testing for HIV in western countries: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021 May 8;35:100877. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100877. PMID: 34027336; PMCID: PMC8129933.
- 3 - Bogers SJ, Schim van der Loeff MF, Boyd A, Davidovich U, van der Valk M, Brinkman K, Sigaloff K, Branger J, Bokhizzou N, de Bree GJ, Reiss P, van Bergen JEAM, Geerlings SE; HIV Transmission Elimination AMsterdam (H-TEAM) Initiative. Improving indicator-condition guided testing for HIV in the hospital setting (PROTEST 2-0): A multicenter, interrupted time-series analysis. *Lancet Reg Health Eur.* 2022 Oct 7;23:100515. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100515. PMID: 36246146; PMCID: PMC9558045.
- 4 - Carlander C, Marrone G, Brännström J, Yilmaz A, Elfgrén K, Sparén P, Sönnernborg A. Assessing cervical intraepithelial neoplasia as an indicator disease for HIV in a low endemic setting: a population-based register study. *BJOG.* 2017 Oct;124(11):1680-1687. doi: 10.1111/1471-0528.14614. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28235246.
- 5 - Dryden-Peterson S, Bvochora-Nsingo M, Suneja G, Efsthathiou JA, Grover S, Chiyapo S, Ramogola-Masire D, Kebabonye-Pusoentsi M, Clayman R, Mapes AC, Tapela N, Asmelash A, Medhin H, Viswanathan AN, Russell AH, Lin LL, Kayembe MKA, Mmalane M, Randall TC, Chabner B, Lockman S. HIV Infection and Survival Among Women With Cervical Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Nov 1;34(31):3749-3757. doi: 10.1200/JCO.2016.67.9613. PMID: 27573661; PMCID: PMC5477924.
- 6 - Ferreira MP, Coghill AE, Chaves CB, Bergmann A, Thuler LC, Soares EA, Pfeiffer RM, Engels EA, Soares MA. Outcomes of cervical cancer among HIV-infected and HIV-uninfected women treated at the Brazilian National Institute of Cancer. *AIDS.* 2017 Feb 20;31(4):523-531. doi: 10.1097/QAD.0000000000001367. PMID: 28060014; PMCID: PMC5263104.
- 7 - Glasmeyer L, Mcharo RD, Torres L, Lennemann T, Danstan E, Mwinuka N, Judick M, Mueller W, Mbuya W, Hölscher M, Lellé R, Geldmacher C, Kroidl A, France JR. Long-term follow-up on HIV infected and non-infected women with cervical cancer from Tanzania: staging, access to cancer-directed therapies and associated survival in a real-life remote setting. *BMC Cancer.* 2022 Aug 15;22(1):892. doi: 10.1186/s12885-022-09966-7. PMID: 35971100; PMCID: PMC9377112.
- 8 - Hwang JP, Granwehr BP, Torres HA, Suarez-Almazor ME, Giordano TP, Barbo AG, Lin HY, Fisch MJ, Chiao EY. HIV Testing in Patients With Cancer at the Initiation of Therapy at a Large US Comprehensive Cancer Center. *J Oncol Pract.* 2015 Sep;11(5):384-90. doi: 10.1200/JOP.2015.005116. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26243649; PMCID: PMC4575402.
- 9 - Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, de Sanjose S, Mayaud P; ART and HPV Review Group. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV.* 2018 Jan;5(1):e45-e58. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30149-2. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29107561; PMCID: PMC5757426.
- 10 - Mosimann V, Cavassini M, Hugli O, Mamin R, Ahtari C, Peters S, Darling KE. Patients with AIDS-defining cancers are not universally screened for HIV: a 10-year retrospective analysis of HIV-testing practices in a Swiss university hospital. *HIV Med.* 2014 Nov;15(10):631-4. doi: 10.1111/hiv.12181. Epub 2014 Aug 8. PMID: 25102762; PMCID: PMC4232905.
- 11 - Paltiel AD, Weinstein MC, Kimmel AD, Seage GR 3rd, Losina E, Zhang H, Freedberg KA, Walensky RP. Expanded screening for HIV in the United States--an analysis of cost-effectiveness. *N Engl J Med.* 2005 Feb 10;352(6):586-95. doi: 10.1056/NEJMsa042088. PMID: 15703423.
- 12 - Qureshi NS, Manavi K. The prevalence of HIV among women with high-grade cervical smear abnormalities in Birmingham, United Kingdom: A prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 May;212:51-53. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.03.009. Epub 2017 Mar 18. PMID: 28340468.
- 13 - Raben D, Mocroft A, Rayment M, Mitsura VM, Hadziosmanovic V, Sthoeger ZM, Palfreeman A, Morris S, Kutsyna G, Vassilenko A, Minton J, Necsoi C, Estrada VP, Grzeszczuk A, Johansson VS, Begovac J, Ong EL, Cabié A, Ajana F, Celesia BM, Maltez F, Kitchen M, Comi L, Dragsted UB, Clumeck N, Gatell J, Gazzard B, d'Arminio Monforte A, Rockstroh J, Yazdanpanah Y, Champenois K, Jakobsen ML, Sullivan A, Lundgren JD; HIDES Audit Study Group. Auditing HIV Testing Rates across Europe: Results from the HIDES 2 Study. *PLoS One.* 2015 Nov 11;10(11):e0140845. doi: 10.1371/journal.pone.0140845. PMID: 26560105; PMCID: PMC4641587.
- 14 - Raben D, Sullivan AK, Mocroft A, Kutsyna G, Hadziosmanovi? V, Vassilenko A, Chkhartsvili N, Mitsura V, Pedersen C,

Anderson J, Begovac J, Bak Dragsted U, Bertisch B, Grzeszczuk A, Minton J, Necsoi VC, Kitchen M, Ajana F, Sokhan A, Comi L, Farazmand P, Pesut D, De Wit S, Gatell JM, Gazzard B, d'Arminio Monforte A, Rockstroh JK, Yazdanpanah Y, Champenois K, Jakobsen ML, Lundgren JD; HIDES Study Group. Improving the evidence for indicator condition guided HIV testing in Europe: Results from the HIDES II Study - 2012 - 2015. PLoS One. 2019 Aug 13;14(8):e0220108. doi: 10.1371/journal.pone.0220108. PMID: 31408476; PMCID: PMC6692030.

Beeldvorming primaire tumor bij cervixcarcinoom

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Beeldvorming CT
- Beeldvorming MRI

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Beeldvorming CT bij cervixcarcinoom

Uitgangsvraag

Bij patiënten met invasief cervixcarcinoom, welke diagnostische techniek resulteert in de meest accurate stadiering?

Aanbeveling

Er wordt geadviseerd om bij patiënten met primair invasief cervixcarcinoom geen standaard CT te maken voor aantonen/uitsluiten van lokale uitbreiding maar dit te beperken tot situaties waarbij een MRI niet mogelijk is i.v.m. patiënt gebonden factoren (bijv. claustrofobie of MR-incompatible device).

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat CT parametriuminvase niet accuraat kan uitsluiten (sensitiviteit 55%, 9 studies).

Niveau 3: B Bipat et al. 2003 (1)

Er zijn tegengestelde aanwijzingen dat CT tumorinvase van de blaas en de urinewegen accuraat kan aantonen of uitsluiten (mediane sensitiviteit 100%; range 9-100% en mediane specificiteit 92%; range 73-100%).

Niveau 3: B Hertel et al. 2002 (2); Bipat et al. 2003 (1); Kokka et al. 2003 (3); Sharma et al. 2010 (5)

Er zijn aanwijzingen dat CT een invase van het rectum niet accuraat kan uitsluiten (mediane sensitiviteit 25%; range 0-50%) en er zijn tegengestelde aanwijzingen dat CT een invase van het rectum accuraat kan aantonen (mediane specificiteit 92%; range 85-99.7%)

Niveau 3: B Hertel, Kohler et al. 2002 (2); Bipat, Glas et al. 2003 (1); Kokka, Vorgias et al. 2003 (3)

Bij het formuleren van de conclusies is een grens van 90% aangehouden:

- voor een sensitiviteit van $\geq 90\%$ is de conclusie dat er aanwijzingen zijn dat de test het kan uitsluiten als de test een negatieve test uitslag geeft
- voor een specificiteit van $\geq 90\%$ is de conclusie dat er aanwijzingen zijn dat de test het kan aantonen als de test een afwijkende uitslag geeft

Samenvatting literatuur

Eén systematische review met meta-analyse beoordeelde de waarde van CT en MRI voor detectie van parametrium-, blaas- en rectuminvasie met histopathologie als referentiestandaard (1). In deze review werden 57 studies geïnccludeerd waarbij de meeste studies methodologische beperkingen hadden. De sensitiviteit voor het detecteren van parametriuminvase was voor MRI significant hoger dan voor CT (sensitiviteit MRI 74% (95%CI: 68-79); n=52 studies vs. CT 55% (95%CI: 44-66); n=9 studies; p=0.0027). Voor de uitkomsten blaasinvase en rectuminvasie waren de verschillen tussen CT en MRI niet significant. De sensitiviteit voor het detecteren van blaasinvase van MRI was 75% ((95%CI: 66-83); specificiteit 91% (95%CI: 83-95); n=16 studies) vs. sensitiviteit CT 64% ((95%CI: 39-82%); specificiteit 73% (95%CI: 52-87); n=3 studies). De sensitiviteit van

MRI voor het detecteren van rectuminvasie was 71% ((95%CI: 53-83); specificiteit 83%; n=9 studies) vs. een sensitiviteit voor CT van 45% ((95%CI: 20-73); specificiteit 83%; n=2 studies).

Primaire studies

Na de laatste zoekdatum van deze systematische review werden nog 19 primaire studies gepubliceerd, die CT en/of MRI evalueerden voor de detectie van verschillende tumorkenmerken (parametrium-, blaas-, rectuminvasie). Deze worden hieronder besproken.

Beeldvorming primaire tumor d.m.v. CT

Drie primaire studies beschreven verschillende uitkomsten van CT (Zie tabel 1) (2) (3) (4) (5). Twee studies rapporteerden zeer uiteenlopende waarden voor de accuratesse van de CT voor de detectie van blaasinvasie: sensitiviteit 100% (specificiteit 92%; NPV 100%; PPV 40%; n=305) vs. sensitiviteit 9% (specificiteit 73%; PPV 4%; NPV 85%; n=109) (2) (5). Voor detectie van invasie van de urinewegen rapporteerde een derde studie een sensitiviteit van 100% (specificiteit 99,7%; NPV 100%; PPV 75%) (3). In dezelfde studie werd een sensitiviteit van 50% (specificiteit 99,7%; NPV 99,7%; PPV 50%) gerapporteerd voor een rectuminvasie; tegenover een gerapporteerde sensitiviteit van 0% (specificiteit 85%; PPV 0%; NPV 92%) voor de detectie van rectuminvasie in de studie van Hertel et al (2). Waarschijnlijk liggen verschillen in patiëntenkarakteristieken, in de definities van uitkomstmaten en in de methodes van onderzoek mede ten grondslag aan de uiteenlopende uitkomsten.

Tabel 1 Sensitiviteit en specificiteit van CT voor detectie blaasinvasie en rectuminvasie

Referentie	Aantal patiënten in analyse	Detectie invasie urinewegen/blaas	Detectie rectuminvasie
(Hertel, Kohler et al. 2002 (2); Sharma, T hulkar et al. 2010 (5))	305	Se 100%;Sp 92%; NPV 100%;PPV 40%	
(Hertel, Kohler et al. 2002) (2)	91	Se 9%;Sp 73%; NPV 85%;PPV 4%;	Se 0%;Sp 85%; NPV 92%;PPV 0%;
(Kokka, Vorgias et al. 2003) (3)	309	Se 100%;Sp 99.7%; NPV 100%;PPV 75%	Se 50%;Sp 99.7%; NPV 99.7%;PPV 50%
Mediane sensitiviteit (range)		100% (9-100%)	25% (0-50%)
Mediane specificiteit (range)		92% (73-99.7%)	92% (85-99.7%)

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Bipat, S., A. S. Glas, et al. (2003). "Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review." *Gynecol Oncol* 91(1): 59-66.
- 2 - Hertel, H., C. Kohler, et al. (2002). "Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer." *Gynecologic Oncology* 87(1): 46-51.
- 3 - Kokka, F., G. Vorgias, et al. (2003). "Preoperative work-up of early cervical cancer (stages Ib-IIa)." *European journal of gynaecological oncology* 24(2): 175-177.
- 4 - Mitchell, D. G., B. Snyder, et al. (2006). "Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24(36): 5687- 5694.
- 5 - Sharma, D. N., S. Thulkar, et al. (2010). "Revisiting the role of computerized tomographic scan and cystoscopy for detecting bladder invasion in the revised FIGO staging system for carcinoma of the uterine cervix." *Int J Gynecol Cancer* 20(3): 368-372.
- 6 - Sironi, S., M. Bellomi, et al. (2002). "Clinical stage I carcinoma of the uterine cervix value of preoperative magnetic resonance imaging in assessing parametrial invasion." *Tumori* 88(4): 291-295.
- 7 - Matsushita, M., H. Kurata, et al. (2001). "MR imaging underestimates stromal invasion in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix." *Eur J Gynaecol Oncol* 22(3): 201-203.
- 8 - Oberoi, R., S. Vohra, et al. (2002). "Staging of carcinoma cervix with MRI and histopathological correlation in 105 cases." *Asian Oceanian Journal of Radiology* 7(2): 88-94.
- 9 - deSouza, N. M., R. Dina, et al. (2006). "Cervical cancer: value of an endovaginal coil magnetic resonance imaging technique in detecting small volume disease and assessing parametrial extension." *Gynecol Oncol* 102(1): 80-85.
- 10 - Chung, H. H., S. B. Kang, et al. (2007). "Can preoperative MRI accurately evaluate nodal and parametrial invasion in early stage cervical cancer?" *Japanese journal of clinical oncology* 37(5): 370-375.
- 11 - Fischerova, D., D. Cibula, et al. (2008). "Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer." *Int J Gynecol Cancer* 18(4): 766-772.
- 12 - Hori, M., T. Kim, et al. (2009). "Uterine cervical carcinoma: preoperative staging with 3.0-T MR imaging--comparison with 1.5-T MR imaging." *Radiology* 251(1): 96-104.
- 13 - Testa, A. C., M. Ludovisi, et al. (2009). "Transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging for assessment of presence, size and extent of invasive cervical cancer." *Ultrasound Obstet Gynecol* 34(3): 335-344.
- 14 - Jung, D. C., M. K. Kim, et al. (2010). "Identification of a patient group at low risk for parametrial invasion in early-stage cervical cancer." *Gynecol Oncol* 119(3): 426-430.
- 15 - Rockall, A. G., S. Ghosh, et al. (2006). "Can MRI rule out bladder and rectal invasion in cervical cancer to help select patients for limited EUA?" *Gynecol Oncol* 101(2): 244-249.
- 16 - Nam, H., S. J. Huh, et al. (2010). "Prognostic significance of MRI-detected bladder muscle and/or serosal invasion in patients with cervical cancer treated with radiotherapy." *Br J Radiol* 83(994): 868-873.
- 17 - Sheu, M. H., C. Y. Chang, et al. (2001). "Preoperative staging of cervical carcinoma with MR imaging: a reappraisal of diagnostic accuracy and pitfalls." *European Radiology* 11(9): 1828-1833.
- 18 - Choi, S. H., S. H. Kim, et al. (2004). "Preoperative magnetic resonance imaging staging of uterine cervical carcinoma: results of prospective study." *Journal of computer assisted tomography* 28(5): 620-627.
- 19 - Manfredi, R., B. Gui, et al. (2009). "Localized cervical cancer (stage
- 20 - Sahdev, A., S. A. Sohaib, et al. (2007). "The performance of magnetic resonance imaging in early cervical carcinoma: a long-term experience." *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society* 17(3): 629-636.

Parametrium invasie bij cervixcarcinoom

Uitgangsvraag

Welk onderzoek heeft de voorkeur voor het beoordelen van parametrium invasie bij het cervixcarcinoom: MRI of gynaecologisch onderzoek?

Aanbeveling

De MRI is een essentieel onderzoek bij de staging van cervixcarcinoompatiënten voor de evaluatie van parametriaire betrokkenheid. Afhankelijk van de patiënt- en centrumspecifieke overwegingen, dient geïndividualiseerd te worden wat bij discrepantie met klinisch onderzoek de doorslag moet geven.

Overwegingen

De kracht van het bewijs is verminderd door partiële verificatie bias, heterogene resultaten tussen de afzonderlijke studies en slecht beschreven methodiek (voornamelijk bij het beoordelen van klinisch onderzoek) en de mate van ervaring van de onderzoekers met de verschillende methoden. De partiële verificatiebias kan door subanalyse van de meta-analyse van Thomeer et al. worden verminderd en dat laat uiteindelijk nog steeds zien dat MRI beter presteert dan klinisch onderzoek.

Beide technieken tonen een hoge specificiteit maar door de lage prevalentie van parametriaire invasie in deze groep patiënten (tussen 10 en 20%) is de positief voorspellende waarde duidelijk lager, alhoewel dit geldt voor beide methoden. De lastigste overweging blijft de waarde of (ziekte)last voor patiënten die ten onrechte niet geopereerd worden. Het (oude) adagium is daarbij steeds geweest dat het belangrijkste doel is om dubbele therapie (chirurgie en radiotherapie) en dus de cumulatieve morbiditeit, te voorkomen, terwijl, met name voor jonge patiënten, de totale lifetime morbiditeit van radiotherapie meer is dan die van chirurgie. Door verbeterde operatie- en bestralingstechnieken lijkt de perceptie daarvan wel te verschuiven. Adjuvante chemoradiatie wordt in sommige gevallen als minder belastend gezien dan primaire radiotherapie, terwijl primaire radiotherapie ook minder bijwerkingen lijkt te hebben dan enkele decennia terug. De eigenlijke vraag wordt dus hoeveel adjuvante radiotherapie we bereid zijn te accepteren om hoeveel “foutpositieve” primaire chemoradiatie te voorkomen. Omdat de prevalentie van parametriaire invasie in de klinische operabele groep laag is, is dit effect meer uitgesproken voor de positief voorspellende waarde dan voor de specificiteit.

In Nederland is het in sommige klinieken protocol om over te gaan tot onderzoek in narcose bij verminderde beoordeelbaarheid op de polikliniek. Daardoor kan het zijn dat bovenstaande resultaten over klinisch onderzoek minder goed te extrapoleren zijn naar de Nederlandse situatie.

Daar komt bij dat in nog niet gepubliceerd (en dus niet in deze richtlijn opgenomen) Nederlands retrospectief onderzoek, sensitiviteit van klinisch onderzoek en de MRI iets dichter bij elkaar lijken te liggen. Hierdoor is de commissie van mening dat de MRI altijd een plaats moet hebben in de staging en beleidsbepaling bij de work-up van cervixcarcinoom maar dat deze het klinisch onderzoek niet altijd kan vervangen.

Bij discrepantie tussen de beide modaliteiten kan een onderzoek in narcose overwogen worden. De klinische zekerheid van de uitkomsten in combinatie met de patiënt karakteristieken zal moeten bepalen welk risico (adjuvante radiotherapie of ten onrechte primaire chemoradiatie) de doorslag moet geven in het te volgen beleid.

Onderbouwing

Achtergrond

Initieel werd de stadiëring van het cervixcarcinoom gedaan met klinisch onderzoek al dan niet onder narcose. Essentieel hierbij is de evaluatie van parametriaire invasie. In oudere richtlijnen is de MRI niet opgenomen, voornamelijk omdat de meeste studies, en uiteindelijk ook de eerdere FIGO-stageringen, van het cervixcarcinoom zijn gebaseerd op stadiëring op basis van het klinisch onderzoek. Door gebruik te maken van een andere techniek zoals MRI, komt de vraag of die studies ook gelden indien klinisch onderzoek niet als stadiëringstechniek wordt gebruikt. Een belangrijk argument in oudere richtlijnen is dat MRI en een beoordeling door een ervaren radioloog niet overal voorhanden is; niet in de laatste plaats omdat de meeste cervixcarcinomen in de derde wereld voorkomen.

De uitgangsvraag van deze richtlijn is hoe MRI zich verhoudt ten opzichte van klinisch onderzoek al dan niet onder narcose in de bepaling van parametriaire invasie.

Conclusies

Matig GRADE	<p>Er is bewijs van redelijke kwaliteit dat bij patiënten tot en met stadium 2B op basis van klinische beoordeling de MRI een hogere sensitiviteit en een betere positief voorspellende waarde voor de detectie van parametriaire invasie heeft in vergelijking met het klinisch onderzoek.</p> <p><i>Bronnen: Thomeer 2013, Kim 2017, Ma 2017, Peng 2017, Roh 2108, Qu 2018, Woo 2018, Mongula 2019, Takeuchi 2019, Wang 2019</i></p>
--------------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Thomeer et al. laat in een meta-analyse van 16 studies zien dat klinisch onderzoek en MRI beide een hoge specificiteit hebben in de detectie van parametriaire invasie (92% (95% CI 90-95) versus 93% (95% CI 90-95)). De MRI heeft een hogere gepoolde sensitiviteit van 84% (95% CI 76-90) vergeleken met het klinisch onderzoek 40% (95% CI 25-58). Technische aspecten van de MRI (FSE sequentie, hogere magnetisch veld, extra coil en plakjes 5mm en kleiner) beïnvloedde de resultaten alsook de prevalentie van ziekte in de studies. Algehele anesthesie (onderzoek onder narcose) had een positief effect op de resultaten van het klinisch onderzoek. Opvallend is dat in de meeste studies waar het klinisch onderzoek werd geëvalueerd, er weinig uitleg was over de gebruikte procedures.

De meeste van de studies tonen evidente partiële verificatie bias. Dit is een probleem dat ontstaat wanneer de indextest niet altijd een referentiestandaard krijgt. Dit kan gebeuren in geval dat bijvoorbeeld het klinisch onderzoek vermeldt dat er parametriaire invasie is. In dat geval kan overwogen worden niet te opereren waardoor er geen referentiestandaard is.

Waarschijnlijk speelt dit vaker een rol bij klinisch onderzoek dan bij MRI.

Om die reden werd een na-analyse van de meta-analyse gedaan van de studies waarbij de operatie wel was gebeurd als er parametriaire invasie werd vermoed op basis van klinisch onderzoek of MRI.

Er werd in deze na-analyse gekeken wat de waarden zijn indien men alleen die studies includeert waar geopereerd werd tot minstens FIGO IIb of meer. Dit om de kans van partiële verificatiebias te minimaliseren.

Er zijn vier studies waar klinisch onderzoek is beoordeeld. De grootste studie met de meeste impact is van Qin et al. waarbij tot en met FIGO IIb geopereerd werd. Belangrijk te vermelden is dat in deze laatste studie nooit narcose werd gebruikt voor de klinische evaluatie van de parametria. De verzamelde sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde zijn: 54%, 80%, 21% en 94%. Er zijn vijf MRI-studies gevonden die aan dit criterium voldoen. De verzamelde sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde zijn: 85%, 92%, 64% en 98%. In deze subanalyse was de gemiddelde prevalentie van parametriaal invasie 11% voor klinisch onderzoek en 19% voor MRI.

Woo et al. publiceerden in 2018 een meta-analyse in opvolging van de meta-analyse van Thomeer. Zij bekeken de sensitiviteit en specificiteit van de MRI op parametriaal invasie bij patiënten die een radicale hysterectomie ondergingen.

Zij bekeken acht artikelen in de periode van 2012 tot 2016 en bevestigen de eerder gevonden resultaten met een sensitiviteit voor de MRI van 73% (95% CI 60-83) en een specificiteit van 93% (95% CI 90-95). De veldsterkte (3-T MRI-scanner) had een positief effect op sensitiviteit. Ook het gebruik van DWI had een positief effect op de sensitiviteit en specificiteit. Desondanks lijken nieuwe ontwikkelingen op gebied van de MRI geen grote verbetering te laten zien op de sensitiviteit. Echter ondanks de matige sensitiviteit van de MRI is dit nog altijd beter dan de beschreven sensitiviteit van het klinisch onderzoek (40%) of CT-scan (55%). Er was in deze meta-analyse minder heterogeniteit tussen de studies wat de indruk geeft dat de rol van MRI breed toepasbaar is in de work-up van het cervixcarcinoom.

Na 2018 zijn er nog acht relevante studies gepubliceerd waarbij de hogere sensitiviteit van de MRI voor de detectie van parametriaal invasie bij cervixcarcinoom wordt bevestigd (Kim, 2017; Ma, 2017; Peng, 2017; Roh, 2018; Qu, 2018; Mongula, 2019; Takeuchi, 2019; Wang, 2019). Het toevoegen van diffusie gewogen opnamen (DWI) bij de beoordeling van parametriaal invasie lijkt inconclusief. Voorlopig lijkt het gebruik van PET-MRI geen meerwaarde te hebben.

Resultaten

De bovenstaande gegevens tonen aan dat MRI een significant betere sensitiviteit en specificiteit heeft in vergelijking met klinisch onderzoek.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat diagnostische accuratesse/sensitiviteit/specificiteit is met 1 niveau verlaagd tot matig gezien de aanwezigheid van matige verificatie bias.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: Welk onderzoek heeft de voorkeur voor het beoordelen van parametriaal invasie bij het cervixcarcinoom?

P: Patiënten met klinisch vermoeden van een cervixcarcinoom minstens stadium IB

I: MRI, klinisch onderzoek

C: Pathologische evaluatie van de parametria

O: Sensitiviteit en specificiteit

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte sensitiviteit en specificiteit (een) voor de besluitvorming een cruciale uitkomstmaat, met name omdat er voor patiëntspecifieke uitkomstmaten (overleving en kwaliteit van leven) geen relevante literatuur voorhanden is.

De werkgroep definieerde afwezige overlap van de 95% betrouwbaarheidsinterval als een relevant verschil; de klinische relevantie daarvan is in de overwegingen bediscussieerd.

Zoeken en selecteren (Methode)

In Medline (via OVID) is op 23-09-2019 met relevante zoektermen gezocht naar Cervixcarcinoom, parametriaal invasie, stadiëring. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde drie meta-analyses op (Bipat, 2003; Thomeer, 2013; Woo, 2018). De oudste meta-analyse van Bipat et al. (Bipat, 2003) werd geëxcludeerd gezien belangrijke overlap met de tweede meta-analyse van Thomeer et al. (Thomeer, 2013). Er werd een aanvullende literatuursearch gedaan na de laatste meta-analyse wat 93 treffers opleverde. Studies werden geselecteerd indien er pathologische bevestiging was. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie acht studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden deze studies alle definitief geselecteerd.

Resultaten

Twee recente meta-analyses en acht studies gepubliceerd na de meest recente meta-analyse zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencietabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-11-2021

Laatst geautoriseerd : 22-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Bipat, S., Glas, A. S., van der Velden, J., Zwinderman, A. H., Bossuyt, P. M., & Stoker, J. (2003). Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*, 91(1), 59-66.
- 2 - Kim, M., Suh, D. H., Kim, K., Lee, H. J., Kim, Y. B., & No, J. H. (2017). Magnetic Resonance Imaging as a Valuable Tool for Predicting Parametrial Invasion in Stage IB1 to IIA2 Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 27(2), 332-338.
- 3 - Ma, X., Li, Q., Wang, J. L., Shao, J., Zhu, Y. C., Ding, W.,... Shen, J. K. (2017). Comparison of elastography based on transvaginal ultrasound and MRI in assessing parametrial invasion of cervical cancer. *Clin Hemorheol Microcirc*, 66(1), 27-35.
- 4 - Mongula, J. E., Bakers, F. C. H., Muhl, C., van Gorp, T., Kruitwagen, R., & Slangen, B. F. M. (2019). Assessment of parametrial invasion of cervical carcinoma, the role of T2-weighted MRI and diffusion weighted imaging with or without fusion. *Clin Radiol*, 74(10), 790-796.
- 5 - Peng, J., Wang, W., & Zeng, D. (2017). Application of magnetic resonance imaging in diagnosis of Uterus Cervical Carcinoma. *J Xray Sci Technol*, 25(2), 205-211.
- 6 - Qu, J. R., Qin, L., Li, X., Luo, J. P., Li, J., Zhang, H. K.,... Li, H. L. (2018). Predicting Parametrial Invasion in Cervical

Carcinoma (Stages IB1, IB2, and IIA): Diagnostic Accuracy of T2-Weighted Imaging Combined With DWI at 3 T. *AJR Am J Roentgenol*, 210(3), 677-684.

7 - Roh, H. J., Kim, K. B., Lee, J. H., Kim, H. J., Kwon, Y. S., & Lee, S. H. (2018). Early Cervical Cancer: Predictive Relevance of Preoperative 3-Tesla Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Int J Surg Oncol*, 2018, 9120753.

8 - Takeuchi, M., Matsuzaki, K., Bando, Y., & Harada, M. (2019). Reduced field-of-view diffusion-weighted MR imaging for assessing the local extent of uterine cervical cancer. *Acta Radiol*,

9 - Thomeer, M. G., Gerestein, C., Spronk, S., van Doorn, H. C., van der Ham, E., & Hunink, M. G. (2013). Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*, 23(7), 2005-2018.

10 - Wang, T., Sun, H., Han, F., Sun, W., & Chen, Z. (2019). Evaluation of parametrial infiltration in cervical cancer with voxel-based segmentation of integrated (18)F-FDG PET/MRI images: A preliminary study. *Eur J Radiol*, 118, 147-152.

11 - Woo, S., Suh, C. H., Kim, S. Y., Cho, J. Y., & Kim, S. H. (2018). Magnetic resonance imaging for detection of parametrial invasion in cervical cancer: An updated systematic review and meta-analysis of the literature between 2012 and 2016. *Eur Radiol*, 28(2), 530-541.

Beeldvorming lymfekliermetastasen bij cervixcarcinoom

Uitgangsvraag

Bij patiënten met invasief cervixcarcinoom, welke diagnostische techniek resulteert in de meest accurate stadiering?

Aanbeveling

CT

Er wordt geadviseerd om bij patiënten met primair invasief cervixcarcinoom geen standaard CT te maken voor het aantonen van lymfekliermetastasen.

MRI

Er wordt geadviseerd om bij patiënten met primair invasief cervixcarcinoom, waarbij er onduidelijkheid bestaat over de lokale uitbreiding, naast de MRI voor lokale uitbreiding ook direct de MRI te gebruiken om eventuele lymfekliermetastasen aan te tonen.

Overwegingen

Indien er een MRI wordt gemaakt voor het bepalen van de tumorgrootte, parametrium-, blaas- en rectum-invasie, heeft dit ook de voorkeur bij het bepalen van de lymfeklierstatus, zodat kan worden volstaan met één diagnostiekvorm (kosteneffectiviteit). Verder geeft een CT stralingsbelasting (veiligheid). Kennis en ervaring met MRI is alleen in de grotere centra aanwezig (professioneel perspectief). Beschikbaarheid is echter minder goed geregeld (langere wachttijden).

Onderbouwing

Conclusies

Het is aannemelijk dat CT (sensitiviteit 31%) of MRI (mediane sensitiviteit 61%; range 0-77%) de aanwezigheid van pelviene of ara-aortale lymfekliermetastasen niet accuraat kan uitsluiten.

Niveau 2: B Oberoi et al. 2002 (6); Bipat et al. 2003 (1); Havrilesky et al. 2005 (2); Hoon Chung et al. 2005 (7); Choi et al. 2006 (8); Chung et al. 2007 (9); Sahdev et al. 2007 (10); Selman et al. 2008 (3); Hori et al. 2009 (11); Mitchell et al. 2009 (5); T esta et al. 2009 (12); Chung et al. 2010 (13)

Het is aannemelijk dat CT (specificiteit 86%) of MRI (mediane specificiteit 95%; range 56-100%) de aanwezigheid van pelviene of para-aortale lymfekliermetastasen accuraat kan aantonen.

Niveau 2: B Oberoi et al. 2002 (6); Bipat et al. 2003 (1); Havrilesky et al. 2005 (2); Hoon Chung et al. 2005 (7); Sahdev et al. 2007 (10); Selman et al. 2008 (3); Mitchell et al. 2009 (5); T esta et al. 2009 (12)

Samenvatting literatuur

Systematische reviews

Vier systematische reviews beoordeelden beeldvormende technieken voor de detectie van lymfekliermetastasen (1) (2) (3) (4) (zie ook tabel 1 en 2).

Eén systematische review werd eerder besproken onder tumorkarakteristieken parametrium, blaas of

rectuminvasie (1). Hier was de sensitiviteit voor het detecteren van lymfekliermetastasen (locatie niet gespecificeerd) voor MRI 60% (95% CI 52-68; n=25); significant hoger dan voor CT (43%; 95%CI 37-57; n=17) (P=0.047).

De tweede review van Havrilesky et al. includeerde 15 kleine studies, waarvan geen enkele een blinding voor de beoordeling van de beeldvorming rapporteerde (2). In een meta-analyse van twee van de geïnccludeerde studies was de sensitiviteit van CT om pelviene lymfekliermetastasen te detecteren 47% (95%CI: 21-73)(referentie: histologie of follow-up); Er werden onvoldoende data gepubliceerd voor het berekenen van de specificiteit. Voor MRI was de sensitiviteit 72% (95%CI: 53-87) en de specificiteit 96% (95%CI: 92-98) (meta-analyse van twee studies met histologie of follow-up als referentie); en voor PET was de sensitiviteit 79% (95%CI: 65-90) met een specificiteit van 99% (95%CI: 96-99) (meta-analyse van vier studies met histologie of follow-up als standaard). Eén van de geïnccludeerde studies rapporteerde een sensitiviteit van 67% (95%CI: 9-99) en een specificiteit van 100% (95%CI: 66-100) voor de detectie van para-aortale lymfekliermetastasen door middel van MRI (referentie: histologie). In een meta-analyse van vier van die geïnccludeerde studies was de sensitiviteit van PET voor de detectie van para-aortale lymfekliermetastasen 84% (95%CI: 68-94%) en de specificiteit was 95% (95%CI: 89-98) (referentie: histologie).

De (derde) review van Kang et al. includeerde tien studies die de detectie van para-aortale lymfekliermetastasen met behulp van PET of PET /CT, waarvan er acht prospectief van opzet waren en waarvan zes de beeldvorming geblindeerd beoordeelden (4). Een meta-analyse van de tien geïnccludeerde studies (vijf studies naar PET en vijf studies naar PET /CT, steeds met histologie als referentiestandaard) liet een sensitiviteit zien van 34% (95%CI: 10-72); een specificiteit van 97% (95%CI: 93-99%); een negatieve likelihood ratio van 0.68 (95%CI: 0.40-1.15) en een positieve likelihood ratio van 12.49 (95%CI: 4.64-33.62). De sensitiviteit en specificiteit voor PET waren 66% (95%CI: 33-89) en 97% (95%CI: 90-99) en voor PET /CT 13% (95%CI: 2-56) en 98% (95%CI: 78-100). De sensitiviteit van de PET /CT voor lymfekliermetastasen was extreem heterogeen; de auteurs concludeerden dat bias in studies met een lagere prevalentie van lymfeklier metastasen een grote rol moet hebben gespeeld. In de vijf studies met een hoge prevalentie (>15%) van lymfekliermetastasen was de sensitiviteit 73% (95%CI: 53-87%) en de specificiteit 93% (95%CI: 86-97%).

In de vierde en laatste review rapporteerden Selman et al. 95 test resultaten van 72 geïnccludeerde studies met histologie als referentiestandaard, waarbij zowel studies die naar pelviene lymfeklieren keken als studies die naar para-aortale lymfeklieren keken, werden meegenomen (3). Alle primaire studies hadden methodologische beperkingen. Een meta-analyse van 32 studies die CT evalueerden, liet een sensitiviteit zien van 58% ((95%CI: 54-61); specificiteit 92% (95%CI: 92-94); positieve likelihood ratio 4,3 (95%CI: 3,0-6,2); negatieve likelihood ratio 0,58 (95%CI: 0,48-0,70)). Een meta-analyse van 24 studies naar MRI liet een sensitiviteit zien van 56% ((95%CI: 49-62); specificiteit 93% (95%CI: 91-94); positieve likelihood ratio 6,4 (95%CI: 4,9-8,3); negatieve likelihood ratio 0,50 (95%CI: 0,39-0,64).

Een meta-analyse van 8 studies naar PET liet een sensitiviteit zien van 75% ((95%CI: 63-84); specificiteit 98% (95%CI: 95-99); positieve likelihood ratio 15,3 (95%CI: 7,9-29,6); negatieve likelihood ratio 0.27 (95%CI: 0,11-0,66). PET was meer accuraat dan MRI voor het aantonen van pelviene en para-aortale kliermetastasen (odds ratio 3,84; 95%CI: 1,22-12,12). CT en MRI waren even accuraat (odds ratio 0,63; 95%CI 0,36-1,12).

Primaire studies

Na de laatste zoekdatum van de systematische reviews werd er één primaire studie gevonden met informatie over CT, negen primaire studies over MRI, drie studies over PET en 13 studies over PET /CT.

Beeldvorming lymfekliermetastasen d.m.v. CT /MRI

In een grotere multicenter studie (n=208) werd de lage sensitiviteit van CT bevestigd (31%) maar lag de specificiteit (86%) iets lager dan eerder gerapporteerd (5).

De negen primaire studies die naar MRI keken, bevestigden de in de reviews gerapporteerde lage sensitiviteit van MRI voor de detectie van lymfekliermetastasen (mediane sensitiviteit (inclusief de primaire studie gerapporteerd in Havrilesky 2005 (2) (61%; range 0-77%) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (5) (12) (13) (Tabel 3). De specificiteit werd echter in vier studies als laag (<90%) gerapporteerd (8) (9) (11) (13) en in de overige vijf studies als hoog (6) (7) (10) (5) (12). De mediane specificiteit van alle negen primaire studies (en de ene primaire studie gerapporteerd in Havrilesky 2005) was 95% (range: 56-100%).

Tabel 1 Sensitiviteit en specificiteit van MRI voor de detectie van lymfekliermetastasen

Referentie	Aantal studies/ patiënten in analyse	Jaren van inclusie	Contrast	Locatie	Sensitiviteit	Specificiteit
<i>Systematische reviews</i>						
(Bipat, Glas et al. 2003) (1)	25	1985-2002*	NR	NR	60%*	93%#*
(Havrilesky, Kulasingam et al. 2005) (2)	2	1966-2003	NR	Pelvien	72%	96%
	1			PALN	67%	100%
(Selman, Mann et al. 2008) (3)	24	1966-2006	NR	Pelvien en PALN	56%	93%
<i>Primaire studies</i>						
(Choi, Roh et al. 2006) (8)	22	2003-2005	Ja	Pelvien en PALN	77%	56%
(Chung, Kang et al. 2007) (9)	119	2004-2006	Nee	Pelvien en PALN	71%	69%
(Chung, Kang et al. 2010) (13)	83	2004-2008	Ja	Pelvien	64%	69%
(Hoon Chung, Lee et al. 2005) (7)	44	2001-2004	NR	PALN	0%	100%
(Hori, Kim et al. 2009) (11)	31	2006-2007	Ja	Pelvien	57%	83%

(Mitchell, Snyder et al. 2009) (5)	161	2000-2002	NR	Pelvien en PALN	37%	94%
(Oberoi, Vohra et al. 2002) (6)	105	1997-2001	NR	Pelvien	67%	96%
(Sahdev, Sohaib et al. 2007) (10)	150	1995-2005	NR	Pelvien	37%	95%
(T esta, Ludovisi et al. 2009) (12)	68	2002-2005	NR	Pelvien	27%	96%
Mediane sensitiviteit 10 primaire studies (range)†					61% (0-77%)	
Mediane specificiteit 10 primaire studies (range)†					95% (56-100%)	
Mediane sensitiviteit 5 primaire pelviene studies (range)					57% (27-67%)	
Mediane specificiteit 5 primaire pelviene studies (range)					95% (69-96%)	
Mediane sensitiviteit 2 primaire PALN studies (range)†					34% (0-67%)	
Mediane specificiteit 2 primaire PALN studies (range)†					100% (100%)	

* Er werd geen verschil gevonden in accuraatheid in subgroup analyses waarin oudere studies met nieuwere studies werden vergeleken

Afgelezen uit de forest plot

† Inclusief de primaire studie gerapporteerd in Havrilesky 2005

Afkortingen: NR: 'not reported' (niet gerapporteerd); PALN: para-aortale lymfeklieren

Beeldvorming lymfekliermetastasen d.m.v. PET

Twee primaire studies evalueerden PET. De eerste studie betrof patiënten (n=60) die geen lymfekliermetastasen hadden op de MRI (14). In deze patiëntengroep was de sensitiviteit van PET voor het detecteren van pelviene lymfekliermetastasen 10% (specificiteit 94%, NPV 84%, PPV 25%). In de tweede studie (n=47) hadden alle patiënten verdenking op een para-aortale, inguinale en/of supraclaviculaire lymfekliermetastase (15). 9/47 patiënten werden met PET /CT geëvalueerd, maar deze resultaten werden niet apart van PET gerapporteerd. In de gehele patiëntengroep was de sensitiviteit van PET of PET /CT voor de detectie van para-aortale lymfeklieren 97% (specificiteit 90%; NPV 90%; PPV 97%); voor de detectie van inguinale lymfeklieren 80% (specificiteit 86%; NPV 97%; PPV 40%); en voor de detectie van supraclaviculaire lymfeklieren 85% (specificiteit 100%; NPV 94%; PPV 100%).

Tabel 2 Sensitiviteit en specificiteit van PET /CT voor de detectie van lymfekliermetastasen

Referentie	Aantal studies/ patiënten in analyse	Jaren van inclusie	Locatie	Sensitiviteit	Specificiteit
<i>Systematische reviews</i>					
(Kang, Kim et al. 2010) (4)	5	1980-2009	PALN	13%	98%
<i>Primaire studies</i>					

(Amit, Beck et al. 2006) (16)	16	NR	NR	0%	NR
(Choi, Roh et al. 2006) (8)	22	2003-2005	Pelvien en PALN	77%	56%
(Chung, Park et al. 2009) (19)	34	2003-2007	Pelvien	41%	94%
(Chung, Kang et al. 2010) (13)	83	2004-2008	Pelvien	29%	84%
(Goyal, Singh et al. 2010) (21)	80	2007-2009	Pelvien	58%	93%
(Kim, Choi et al. 2009) (20)	79	2001-2007	Pelvien en PALN	47%	71%
(Leblanc, Gauthier et al. 2011) (23)	125	2004-2008	PALN	33%	94%
(Loft, Berthelsen et al. 2007) (18)	119	2002-2005	PALN	100%	99%
(Ramirez, Jhingran et al. 2010) (22)	60	2004-2009	PALN	36%	96%
(Sandvik, Jensen et al. 2011) (24)	36	2006-2007	Pelvien	20%	90%
(Sironi, Buda et al. 2006) (17)	47	2003-2004	Pelvien	73%	97%
(Yu, Jia et al. 2011) (25)	16	NR	NR	0%	100%
Mediane sensitiviteit 12 primaire studies (range)				39% (0-100%)	
Mediane specificiteit 11 primaire studies (range)				94% (56-100%)	
Mediane sensitiviteit 5 primaire pelviene studies (range)				41% (20-73%)	
Mediane specificiteit 5 primaire pelviene studies (range)				93% (84-97%)	
Mediane sensitiviteit 3 primaire PALN studies (range)				36% (33-100%)	
Mediane specificiteit 3 primaire PALN studies (range)				96% (94-99%)	

Afkortingen: NR: 'not reported' (niet gerapporteerd); PALN: para-aortale lymfeklieren

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Bipat, S., A. S. Glas, et al. (2003). "Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review." *Gynecol Oncol* 91(1): 59-66.
- 2 - Havrilesky, L. J., S. L. Kulasingam, et al. (2005). "FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer." *Gynecol Oncol* 97(1): 183-191.
- 3 - Selman, T. J., C. Mann, et al. (2008). "Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis." *CMAJ* 178(7): 855-862.
- 4 - Kang, S., S. K. Kim, et al. (2010). "Diagnostic Value of 18F-FDG PET for evaluation of paraaortic nodal metastasis in patients with cervical carcinoma: A metaanalysis." *Journal of Nuclear Medicine* 51(3): 360-367.
- 5 - Mitchell, D. G., B. Snyder, et al. (2009). "Early invasive cervical cancer: MRI and CT predictors of lymphatic metastases in the ACRIN 6651/GOG 183 intergroup study." *Gynecol Oncol* 112(1): 95-103.
- 6 - Oberoi, R., S. Vohra, et al. (2002). "Staging of carcinoma cervix with MRI and histopathological correlation in 105 cases." *Asian Oceanian Journal of Radiology* 7(2): 88-94.
- 7 - Hoon Chung, H., S. Lee, et al. (2005). "Pretreatment laparoscopic surgical staging in locally advanced cervical cancer: Preliminary results in Korea." *Gynecologic Oncology* 97(2): 468-475.
- 8 - Choi, H. J., J. W. Roh, et al. (2006). "Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study." *Cancer* 106(4): 914-922.
- 9 - Chung, H. H., S. B. Kang, et al. (2007). "Can preoperative MRI accurately evaluate nodal and parametrial invasion in early stage cervical cancer?" *Japanese journal of clinical oncology* 37(5): 370-375.
- 10 - Sahdev, A., S. A. Sohaib, et al. (2007). "The performance of magnetic resonance imaging in early cervical carcinoma: a long-term experience." *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society* 17(3): 629-636.
- 11 - Hori, M., T. Kim, et al. (2009). "Uterine cervical carcinoma: preoperative staging with 3.0-T MR imaging--comparison with 1.5-T MR imaging." *Radiology* 251(1): 96-104.
- 12 - Testa, A. C., M. Ludovisi, et al. (2009). "Transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging for assessment of presence, size and extent of invasive cervical cancer." *Ultrasound Obstet Gynecol* 34(3): 335-344.
- 13 - Chung, H. H., K. W. Kang, et al. (2010). "Role of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in preoperative lymph node detection of uterine cervical cancer." *Am J Obstet Gynecol* 203(2): 156 e151-155.
- 14 - Chou, H. H., T. C. Chang, et al. (2006). "Low value of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in primary staging of early-stage cervical cancer before radical hysterectomy." *J Clin Oncol* 24(1): 123-128.
- 15 - Chao, A., K. C. Ho, et al. (2008). "Positron emission tomography in evaluating the feasibility of curative intent in cervical cancer patients with limited distant lymph node metastases." *Gynecol Oncol* 110(2): 172-178.
- 16 - Amit, A., D. Beck, et al. (2006). "The role of hybrid PET/CT in the evaluation of patients with cervical cancer." *Gynecol Oncol* 100(1): 65-69.
- 17 - Sironi, S., A. Buda, et al. (2006). "Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT." *Radiology* 238(1): 272-279.
- 18 - Loft, A., A. K. Berthelsen, et al. (2007). "The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study." *Gynecol Oncol* 106(1): 29-34.
- 19 - Chung, H. H., N. H. Park, et al. (2009). "Role of integrated PET-CT in pelvic lymph node staging of cervical cancer before radical hysterectomy." *Gynecol Obstet Invest* 67(1): 61-66.
- 20 - Kim, S. K., H. J. Choi, et al. (2009). "Additional value of MR/PET fusion compared with PET/CT in the detection of lymph node metastases in cervical cancer patients." *Eur J Cancer* 45(12): 2103-2109.
- 21 - Goyal, B. K., H. Singh, et al. (2010). "Value of PET-CT in avoiding multimodality therapy in operable cervical cancer." *Int J Gynecol Cancer* 20(6): 1041-1045.

- 22 - Ramirez, P. T., A. Jhingran, et al. (2010). "Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer1: a prospective correlation of surgical findings with positron emission tomography/computed tomography findings." *Cancer* 2010 Nov 16.
- 23 - Leblanc, E., H. Gauthier, et al. (2011). "Accuracy of 18-Fluoro-2-deoxy-D: -glucose Positron Emission Tomography in the Pretherapeutic Detection of Occult Para-aortic Node Involvement in Patients with a Locally Advanced Cervical Carcinoma." *Ann Surg Oncol*.
- 24 - Sandvik, R. M., P. T. Jensen, et al. (2011). "Positron emission tomography-computed tomography has a clinical impact for patients with cervical cancer." *Dan Med Bull* 58(3): A4240.
- 25 - Yu, L., C. Jia, et al. (2011). "Evaluation of (1)F-FDG PET/CT in early-stage cervical carcinoma." *Am J Med Sci* 341(2): 96-100.
- 26 - Bentivegna, E., C. Uz an, et al. (2010). "Correlation between [18f]fluorodeoxyglucose positron-emission tomography scan and histology of pelvic nodes in early-stage cervical cancer." *Anticancer Res* 30(3): 1029-1032

[18F]FDG-PET/CT bij locally advanced cervixcarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van [18F]FDG-PET/CT voor het opsporen van kliermetastasen buiten het kleine bekken bij patiënten met locally advanced cervixcarcinoom (LACC) FIGO 2018 IB3 en \geq 2A2?

Aanbeveling

Overweeg bij patiënten met cervixcarcinoom FIGO 2018 IB3 en IIA2-IVa een [18F]FDG- PET/CT om kliermetastasen buiten het kleine bekken op te sporen.

Overwegingen

De aanwezigheid van lymfekliermetastasen is één van de belangrijkste prognostische factoren bij cervixcarcinoom. Het doel van het uitvoeren van een [18F]FDG-PET/CT bij gevorderde baarmoederhalskanker is om lymfekliermetastasen beter op te sporen en te behandelen.

Tevens kunnen afstandsmetastasen beter opgespoord worden met een [18F]FDG-PET/CT ten opzichte van CT of MRI, wat kan leiden tot minder overbehandeling.

De meeste patiënten met LACC worden met (chemo)radiatie behandeld. In de radiotherapie behandelplanning, heeft de [18F]FDG-PET/CT meerdere voordelen (zie ook EMBRACE-data).

Gebruik van [18F]FDG-PET/CT verlaagt de intra-observer variabiliteit in de behandelplanning en er is hogere accuratesse van [18F]FDG-PET/CT in het aantonen van kliermetastasen in vergelijking met puur anatomische beeldvorming. Dit kan resulteren in de uitbreiding van het bestralingsveld naar para-aortaal of boosten van suspecte klieren. Dit op zijn beurt kan leiden tot minder regionale recidieven.

Er is echter kans op fout-positieve uitslagen gezien [18F]FDG een metabole marker is en deze ook in infectieuze en inflammatoire weefsels kan worden opgenomen, zoals bijvoorbeeld een reactieve lymfeklier. Bij een fout-positieve uitslag bestaat het risico dat het bestralingsgebied wordt uitgebreid naar para-aortaal, zonder dat er tumor aanwezig is in de klier die positief is op de FDG-PET scan. Dit leidt mogelijk tot extra toxiciteit. Derhalve dient overwogen te worden om cytologisch of histologisch bewijs te verkrijgen van een FDG positieve klier, als dit belangrijke behandelconsequenties heeft.

Er is in deze PICO voor gekozen om [18F]FDG-PET/CT te vergelijken met de CT omdat dit in de praktijk veel wordt uitgevoerd. In de bestaande richtlijn is er geen eenduidig advies rondom standaardbeeldvorming. Tevens werd in deze pico de ziektevrije overleving als uitkomstmaat genomen vanwege de richtlijnsystematiek. Er is echter weinig literatuur beschikbaar die dit als uitkomstmaat onderzocht heeft, gezien accuratesse een meer gangbare uitkomstmaat is bij beeldvormende diagnostiek. Er is dan ook onvoldoende bewijs in de literatuur dat het verrichten van een [18F]FDG-PET/CT leidt tot overlevingsvoordeel. Uit meerdere meta-analyses komt wel naar voren dat de [18F]FDG-PET/CT een hoge specificiteit (85-97%) en een matige sensitiviteit (34-82%) heeft bij cervixcarcinoom in het algemeen. Het aantal studies in de groep van LACC is schaars. Een recente systematische analyse in deze specifieke groep laat zien dat de positieve voorspellende waarde van de [18F]FDG-PET/CT afhankelijk is van de prevalentie van positieve klieren in deze groep (Adam et al.,2020). Derhalve is een [18F]FDG-PET/CT, specifiek in deze groep van locally advanced cervixcarcinoom, te overwegen. Bij prognostisch slechte tumorkenmerken en met sterke aanwijzingen voor

positieve pelviene klieren, zou op basis van de [^{18}F]FDG-PET/CT het radiotherapie veld uitgebreid kunnen worden. Er zijn aanwijzingen dat dit zou leiden tot minder regionale klierrecidieven met acceptabele bijwerkingen (Vargo et al., 2014).

Vanzelfsprekend worden alle besluiten tot behandeling (bijvoorbeeld uitbreiding van de bestraling tot het para-aortale niveau) tijdens het multidisciplinaire overleg genomen.

De additionele stralenbelasting van [^{18}F]FDG-PET/CT geeft in deze patiëntenpopulatie, die met hoge dosis radiotherapie wordt behandeld, verwaarloosbare additionele gezondheidsrisico's.

Onderbouwing

Achtergrond

De aanwezigheid van lymfekliermetastasen is één van de belangrijkste prognostische factoren bij cervixcarcinoom. Wel of niet aanwezigheid van kliermetastasen para-aortaal is bepalend voor het radiotherapieveld bij gevorderd cervixcarcinoom. Het standaard diagnostische middel om lymfekliermetastasen vast te stellen is momenteel een CT-scan of MRI. In deze module wordt onderzocht wat de toegevoegde waarde is van een [^{18}F]FDG-PET/CT voor het opsporen van lymfekliermetastasen buiten het bekken bij LACC ten opzichte van de CT-abdomen, gezien dit de standaardbeeldvorming is volgens de laatste versie van de richtlijn.

Conclusies

laag GRADE	<p>Er is bewijs van lage kwaliteit dat er geen verschil bestaat in ziektevrije overleving tussen patiënten met locally advanced cervixca die alleen een CT- scan ondergingen in vergelijking met patiënten die een [^{18}F]FDG-PET/CT ondergingen in de diagnostiek naar kliermetastasen buiten het bekken.</p> <p><i>Bron: Elit, 2018</i></p>
matig GRADE	<p>Er is bewijs van lage kwaliteit dat er geen verschil bestaat in algehele overleving tussen patiënten met locally advanced cervixca die alleen een CT- scan ondergingen in vergelijking met patiënten die een [^{18}F]FDG-PET/CT ondergingen in de diagnostiek naar kliermetastasen buiten het bekken.</p> <p><i>Bron: Elit, 2018</i></p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studie

De geselecteerde studie is een RCT die tussen april 2010 en 2014 171 patiënten heeft geïnccludeerd met locally advanced cervixcarcinoom FIGO IB-IVA (FIGO 2008) en die kandidaat zijn voor chemoradiotherapie. Patiënten ondergingen een [^{18}F]FDG-PET/CT (n=112) of CT abdomen en pelvis (n=56).

Resultaten

Deze studie toonde geen verschil in ziektevrije overleving tussen de twee groepen (72,2% versus 72,2% mediane tweejaarsoverleving voor beide groepen met een HR 1,13 (95% CI 0,64-1,99) $p=0.66$). Er is ook geen verschil in algehele overleving tussen de twee groepen (HR=0,97 (95%CI 0,49-1,93)).

In de PET-CT-groep werden meer klieren ter hoogte van communisvaten en para-aortaal vastgesteld. Dit resulteerde in ongeveer twee keer meer para-aortale veld radiotherapie ten opzichte van CT. Echter, dit verschil was niet statistisch significant. Dit zou kunnen liggen aan de onvoldoende power van de studie die vroegtijdig gestopt is wegens te trage inclusie.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ziektevrije overleving is met 2 niveaus verlaagd tot laag gezien de mogelijke risk of bias (blinding was niet mogelijk) en de imprecisie (laag aantal events).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat algehele overleving is met 1 niveau verlaagd tot matig gezien de imprecisie (laag aantal events).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende uitgangsvraag:

Wat is de waarde van [^{18}F]FDG-PET/CT ten opzichte van CT voor het opsporen van kliermetastasen buiten het kleine bekken bij patiënten met locally advanced cervixcarcinoom?

P: Patiënten met locally advanced cervixcarcinoom

I: [^{18}F]FDG-PET/CT

C: CT

O: Ziektevrije overleving

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte ziektevrije overleving een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat, ondanks dat in beeldvorming de vergelijking van diagnostische accuratesse meer voor de hand liggend is.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Medline (via Pubmed) is op 23-09-2019 met relevante zoektermen gezocht naar studies die [^{18}F]FDG-PET/CT vergelijken met CT bij de diagnostiek naar lymfekliermetastasen bij gevorderd cervixcarcinoom. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 218 treffers op.

Vervolgens werd een filter van gerandomiseerd control trial (RCT) en meta-analyses toegepast. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: locally advanced cervix carcinoom, initiële diagnostiek, jaartal. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie acht studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens zeven studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en één RCT definitief geselecteerd.

Resultaten

Eén onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-bias-tabel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-11-2021

Laatst geautoriseerd : 22-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Adam JA, van Diepen PR, Mom CH, Stoker J, van Eck-Smit BLF, Bipat S. Gynecol Oncol. 2020 Sep 10;S0090-8258(20)33822-1. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.08.021
- 2 - Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. Cancer Sci. 2010;101:1471-9. doi:10.1111/j.1349-7006.2010.01532.x.
- 3 - Elit, L. M., Fyles, A. W., Gu, C. S., Pond, G. R., D'Souza, D., Samant, R., Levine, M. N. (2018). Effect of Positron Emission Tomography Imaging in Women With Locally Advanced Cervical Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open, 1(5), e182081
- 4 - Fontanilla HP, Klopp AH, Lindberg ME, Jhingran A, Kelly P, Takiar V, et al. Anatomic distribution of [(18)F] fluorodeoxyglucose-avid lymph nodes in patients with cervical cancer. Pract Radiat Oncol. 2013;3:45-53. doi:10.1016/j.prro.2012.02.003.
- 5 - Grigsby PW, Perez CA, Chao KS, Herzog T, Mutch DG, Rader J. Radiation therapy for carcinoma of the cervix with biopsy-proven positive para-aortic lymph nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;49:733-8. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00806-3.
- 6 - Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. J Clin Oncol. 2001;19:3745-9. doi:10.1200/jco.2001.19.17.3745.
- 7 - Grigsby PW, Singh AK, Siegel BA, Dehdashti F, Rader J, Zoberi I. Lymph node control in cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59:706-12. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.12.038.
- 8 - Gutte H, Jakobsson D, Olofsson F, Ohlsson M, Valind S, Loft A, et al. Automated interpretation of PET/CT images in patients with lung cancer. Nucl Med Commun. 2007;28:79-84. doi:10.1097/MNM.0b013e328013eace.
- 9 - Loft A, Berthelsen AK, Roed H, Ottosen C, Lundvall L, Knudsen J, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. Gynecol Oncol. 2007;106:29-34. doi:10.1016/j.ygyno.2007.03.027.
- 10 - Narayan K, Hicks RJ, Jobling T, Bernshaw D, McKenzie AF. A comparison of MRI and PET scanning in surgically staged loco-regionally advanced cervical cancer: potential impact on 1 treatment. Int J Gynecol Cancer. 2001;11:263-71. doi: 10.1046/j.1525-438.2001.011004263.x
- 11 - Mutic S, Malyapa RS, Grigsby PW, Dehdashti F, Miller TR, Zoberi I, et al. PET-guided IMRT for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes-a dose-escalation treatment planning study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55:28-35. doi: 10.1016/s0360-3016(02)03804-x
- 12 - Vargo JA, Kim H, Choi S, Sukumvanich P, Olawaiye AB, Kelley JL, Edwards RP, Comerici JT, Beriwal S. Extended field intensity modulated radiation therapy with concomitant boost for lymph node-positive cervical cancer: analysis of regional control and recurrence patterns in the positron emission tomography/computed tomography era. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;90(5):1091-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.08.013

Sentinel node procedure bij cervixcarcinoom

Uitgangsvraag

Zijn er verschillen in overleving en kwaliteit van leven wanneer alleen een sentinel node (SN) of SN met pelviene lymfeklier dissectie (SN+PLND) wordt verricht in vergelijking met een PLND bij het cervixcarcinoom FIGO stadium IB1, IB2 en IIA (FIGO 2010)?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. SN alleen versus PLND
2. SN en PLND versus PLND

Aanbeveling

Het achterwege laten van een PLND bij een SN-procedure bij patiënten met cervix- carcinoma FIGO stadium IB1, IB2 en IIA dient alleen in studieverband te geschieden.

Overwogen kan worden om een SN-procedure toe te voegen aan een PLND bij patiënten met cervixcarcinoom FIGO stadium IB1, IB2 en IIA om micrometastasen op te kunnen sporen.

Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Het doel van het verrichten van een SN is enerzijds het verminderen van de morbiditeit en anderzijds het verhogen van de sensitiviteit van lymfeklier diagnostiek. De morbiditeit kan worden uitgedrukt in kwaliteit van leven, waarbij lymfoedeem de belangrijkste maat is.

Behoudens de studie van Nikkura¹ zijn er geen andere studies gevonden waarbij lymfoedeem als uitkomstmaat is genomen.

Ten aanzien van de sensitiviteit van de SN (met de mogelijkheid van ultrastaging) ten opzichte van een PLND is de eerste stap dat bewezen moet worden dat de sensitiviteit en negatief voorspellende waarde tenminste even goed zijn. De tweede stap is dezelfde analyse maar dan met overleving als uitkomstmaat. Daarvan zijn de geselecteerde studies de data die aan de PICO voldoen. Echter, behalve deze uitkomst zijn ook detectie-rate, sensitiviteit en negatief voorspellende waarde van de SN-procedure relevant. Buiten de context van deze PICO zijn hier data over in de literatuur en lijkt het toevoegen van een SN-procedure aan een PLND van waarde (Zaal, 2014). Mogelijk door het kunnen aantonen van micrometastasen of het voorkomen van een onnodige hysterectomie. Hierbij hoort de overweging om bij de SN een vriescoupe te doen terwijl er discussie is of de vriescoupe en de ultrastaging wel samen kunnen. De Senticol 1 en 2 studies (die als enige ook quality of life data registreerden) waren tijdens de zoekdatum niet als artikel gepubliceerd. Na die tijd is er een deelpublicatie uitgekomen die alleen een mogelijke trend laat zien wat niet aan de overwegingen toevoegt.

Daarnaast lijkt het restrisico op occulte metastasen bij een SN zonder PLND (onder bepaalde voorwaarden) zeer laag te zijn (<1%)(Tax 2015).

Hoewel er op basis van de literatuur geen verschil lijkt te bestaan met betrekking tot de als relevant gedefinieerde uitkomstmaten tussen SN en PLND is de expertgroep van mening dat de kwaliteit van het bewijs dusdanig laag is, het aantal patiënten in de studies dusdanig klein, de consequenties van het missen van een pelviene kliermetastase dusdanig ernstig dat afzien van PLND en in plaats daarvan een SN verrichten nog niet aanbevolen kan worden.

De expertgroep is van mening dat, ondanks dat er geen verschil lijkt te bestaan in de als relevant gedefinieerde uitkomstmaten, het verrichten van een SN in combinatie met de PLND, in afwachting van internationale (gerandomiseerde) studies waarin SN wordt vergeleken met PLND, kan overwogen worden om de leercurve van het verrichten van de SN te doorlopen, eventuele micrometastasen op te kunnen sporen en bij een vriescoupe onnodige hysterectomie te voorkomen.

Onderbouwing

Achtergrond

Patiënten met een FIGO stadium IB1, IB2 en IIA (FIGO 2010) wordt geadviseerd, indien preoperatieve beeldvorming geen verdenking geeft op metastasen, een radicale hysterectomie met PLND te ondergaan. Deze module onderzoekt of het verrichten van alleen een SN-procedure, of het toevoegen van een SN-procedure aan de PLND een effect heeft op overleving en kwaliteit van leven.

Conclusies

zeer laag GRADE	<p>Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat er geen verschil bestaat in overleving tussen patiënten die alleen een SN ondergingen in vergelijking met patiënten die alleen een PLND ondergingen.</p> <p><i>Bronnen: Lennox, 2017; Gortzak-Uzan, 2010</i></p>
zeer laag GRADE	<p>Er is bewijs is van een zeer lage kwaliteit dat er geen verschil bestaat in overleving tussen patiënten die een SN met PLND ondergingen in vergelijking met patiënten die alleen een PLND ondergingen.</p> <p><i>Bronnen: Yahata, 2018; Niikura, 2012</i></p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er zijn in totaal 4 observationele studies geselecteerd (Lennox 2017; Niikura 2012; Gortzak-Uzan 2010; Yahata 2018). In totaal werden 162 SN vergeleken met 79 SN + PLND. Daarnaast werden 191 SN vergeleken met 1296 PLND.

Resultaten

Recidiefvrije overleving

Recidievrije overleving werd berekend in de vier geïnccludeerde studies (Lennox 2017; Niikura 2012; Gortzak-Uzan 2010; Yahata 2018) en progressievrije overleving werd meegenomen in één studie (Yahata 2018). Geen van de studies laat een verschil zien in recidievrije overleving.

Lymfoedeem

In een beperkte studiegroep werd een significant verschil gezien in het voorkomen van lymfoedeem ten gunste van de SN-groep (twee van 23 in de SN-groep versus vijf van 12 in de SN+PLND groep) (Niikura 2012).

Kwaliteit van leven

In geen van de studies is kwaliteit van leven als uitkomstmaat gebruikt.

Bewijskracht van de literatuur

Aangezien de geïnccludeerde studies observationeel zijn, begint de bewijskracht voor de uitkomstmaat overleving bij laag en is deze met 1 niveau verlaagd naar zeer laag gezien hoog risico op bias en imprecisie (lage event rate, geen statistisch significant effect).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende vragen:

P: Cervical carcinoma FIGO stage IB1, IB2 and IIA
I: Sentinel node (SN)
C: Pelvic lymph node dissection (PLND)
O: Survival; QoL

P: Cervical carcinoma FIGO stage IB1, IB2 and IIA
I: Sentinel node (SN) and lymph node dissection
C: Pelvic lymph node dissection (PLND)
O: Survival; QoL

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte overleving en kwaliteit van leven voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

- Alle maten van overleving
- Kwaliteit van leven met als afgeleide lymfoedeem

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline, Embase Cochrane is op 23 juli 2019 met relevante zoektermen gezocht. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording.

De literatuurzoekactie leverde 1.519 treffers op. Studies werden geëxcludeerd op grond van de volgende selectiecriteria: taal, no review editorial of diagnostische design en irrelevante uitkomstmaat, tumoren anders dan cervixcarcinoom. Op basis van taal, duplicaten, en tumorsoort werden in eerste instantie 945 studies voorgeselecteerd. Op basis van titel en abstract werden vervolgens 934 studies geëxcludeerd en bleven er elf over. Na raadpleging van de volledige tekst werden van deze elf studies vier definitief geselecteerd, de overige waren zes aankondigingen van lopende trials en één studie die geen voor de vraag relevante vergelijking maakte (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording).

Resultaten

Vier onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse (Lennox 2017; Niikura 2012; Gortzak-Uzan 2010; Yahata 2018). De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-11-2021

Laatst geautoriseerd : 22-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Gortzak-Uzan, L. et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: Is it time to change the gold standard? *Gynecol. Oncol.* 116, 28–32 (2010).
- 2 - Lennox, G. K.; Covens, A. Can sentinel lymph node biopsy replace pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer? *Gynecol. Oncol.* 144, 16–20 (2017).
- 3 - Niikura, H. et al. Prospective Study of Sentinel Lymph Node Biopsy Without Further Pelvic Lymphadenectomy in Patients With Sentinel Lymph Node–Negative Cervical Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 22, 1244–1250 (2012).
- 4 - Tax, C. et al. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. *Gynecol. Oncol.* 139, 559–567 (2015).
- 5 - Yahata, H. et al. Prognostic outcome and complications of sentinel lymph node navigation surgery for early-stage cervical cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 23, 1167–1172 (2018).
- 6 - Zaal, A. et al. Pelvic Lymphadenectomy Improves Survival in Patients With Cervical Cancer With Low-Volume Disease in the Sentinel Node: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Int. J. Gynecol. Cancer* 24, 303–311 (2014).

Cervixcarcinoom - diagnostiek - Metastasen op afstand

Uitgangsvraag

Bij patiënten met invasief cervixcarcinoom, welke diagnostische techniek resulteert in de meest accurate stadiering?

Aanbeveling

Er wordt geadviseerd om bij patiënten met primair invasief cervixcarcinoom onderzoek naar metastasen op afstand uitsluitend op indicatie uit te voeren door middel van PET/CT.

Indicaties kunnen zijn positieve klieren bij operatie of indicatie voor primaire chemoradiatie.

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende literatuur is om altijd een PET/CT te adviseren; ook een PET scan in combinatie met MRI kan voldoende informatie geven voor het opstellen van een behandelplan of advies.

Overwegingen

CT geeft stralingsbelasting (veiligheid).

Kennis en ervaring met MRI is alleen in grotere centra aanwezig (professioneel perspectief).

PET(CT) geeft stralingsbelasting (veiligheid); De expertise met PET(CT) is alleen in grotere centra aanwezig (professioneel perspectief); PET(CT) is duur (kosteneffectiviteit); PET(CT) is alleen in de grotere ziekenhuizen aanwezig (organisatie).

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat CT en MRI hematogene botmetastasen niet kunnen uitsluiten (sensitiviteit CT 25% en MRI 80%), maar wel accuraat kunnen aantonen (specificiteit CT 100% en 99%).

Niveau 3: B Liu et al. 2009 (1)

Het is aannemelijk dat PET en PET/CT botmetastasen kunnen uitsluiten (mediane sensitiviteit 100%) en aantonen (mediane specificiteit 99%).

Niveau 2: B Chao et al. 2008 (2); Liu et al. 2009 (1)

Er zijn aanwijzingen dat PET nieuwe metastasen niet accuraat kan uitsluiten (sensitiviteit 83%), maar wel accuraat kan aantonen (specificiteit 100%), bij patiënten die routine preoperatieve onderzoeken, inclusief CT en MRI, hebben ondergaan.

Niveau 3: B Bjurberg et al. 2007 (3)

Het is aannemelijk dat PET en PET/CT de aanwezigheid van metastasen op afstand kunnen uitsluiten (mediane sensitiviteit 100%) en aantonen (mediane specificiteit 97%; range 94-100%).

Niveau 2: B Loft et al. 2007 (4); Chao Et al. 2008 (2)

Er is onvoldoende literatuur om vast te stellen dat het verrichten van een gecombineerde PET/CT ter stagering een positief effect heeft op de overleving.

Niveau 4: Mening van de werkgroep

Samenvatting literatuur

Vier primaire studies evalueerden de waarde van verschillende diagnostische technieken voor het opsporen van metastasen op afstand. In de eerste studie (n=165) evalueerden Liu et al. de waarde van CT, MRI en PET voor de detectie van hematogene botmetastasen in patiënten met FIGO stadium III of IV (1). PET was het meest accuraat in het diagnosticeren van hematogene botmetastasen, met een sensitiviteit van 100% (specificiteit 99%; NPV 100%; PPV 91%). MRI en CT presteerden minder goed (sensitiviteit 80%; specificiteit 99%; NPV 99%; PPV 80% vs. sensitiviteit 25%; specificiteit 100%; NPV 92%; PPV 100%). De accuratesse van PET of PET/CT werd bevestigd in een tweede serie patiënten (n=47), allen met verdenking op distale lymfekliermetastasen (sensitiviteit detectie botmetastasen 100%; specificiteit 98%; NPV 100%; PPV 50%) (2). In dezelfde studie was de sensitiviteit van PET of PET/CT voor het detecteren van andere, niet skeleteuze metastasen op afstand 100% (specificiteit 91%; NPV 100%; PPV 33%). In de derde, kleine (n=17) serie patiënten die routine preoperatieve onderzoeken, inclusief CT en MRI, hadden ondergaan, werden met PET bij 5 patiënten (29%) nieuwe metastasen ontdekt (sensitiviteit 83%; specificiteit 100%; NPV 92%; PPV 100%) (3). De vierde studie (n=119) evalueerde PET/CT (4). De sensitiviteit voor detecteren van metastasen op afstand was 100% (specificiteit 94%; NPV 100%; PPV 53%).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Liu, F. Y., T. C. Yen, et al. (2009). "Detection of hematogenous bone metastasis in cervical cancer: 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography versus computed tomography and magnetic resonance imaging." Cancer 115(23): 5470-5480.
- 2 - Chao, A., K. C. Ho, et al. (2008). "Positron emission tomography in evaluating the feasibility of curative intent in cervical cancer patients with limited distant lymph node metastases." Gynecol Oncol 110(2): 172-178.
- 3 - Bjurberg, M., E. Kjellen, et al. (2007). "FDG-PET in cervical cancer: staging, re-staging and follow-up." Acta Obstet Gynecol Scand 86(11): 1385-1391.
- 4 - Loft, A., A. K. Berthelsen, et al. (2007). "The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study." Gynecol Oncol 106(1): 29-34.

Cervixcarcinoom - Diagnostiek - Voorlichting en communicatie

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat de voorlichting en communicatie ten aanzien van de diagnostiek van cervixcarcinoom?

Aanbeveling

Patiënte wordt ingelicht over de aard en het doel van de voorgestelde onderzoeken. Gaat patiënte akkoord met de voorgestelde onderzoeken? Indien voorhanden wordt voorlichtingsmateriaal over de onderzoeken meegegeven.

De KWF Kankerbestrijding folder Baarmoederhalskanker is te downloaden via de KWF website. De NVOG voorlichtingsfolder Baarmoederhalskanker is [hier](#) te downloaden. De [stichting OLIJF](#) voor vrouwen met gynaecologische kanker geeft informatie en verzorgt lotgenoten contact.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Cervixcarcinoom - Diagnostiek - Continuïteit van zorg / organisatie

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat continuïteit van zorg bij cervixcarcinoom?

Aanbeveling

Intramuraal Overleg met de consulent/ in de oncologiebespreking voorafgaand aan de behandeling.
Transmuraal Bericht huisarts over aard van diagnose en welke informatie aan patiënte en familie is gegeven.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Cervixcarcinoom - Diagnostiek - Spreiding en concentratie, infrastructuur

Uitgangsvraag

Wat zijn de adviezen ten aanzien van spreiding, concentratie en infrastructuur bij de diagnostiek en behandeling van cervixcarcinoom?

Aanbeveling

De stadiëring en behandeling van het cervixcarcinoom vindt plaats in een erkend gynaecologisch-oncologisch gespecialiseerd centrum. Behandeling van patiënten met FIGO stadium IA1 kan na overleg met het centrumziekenhuis plaatsvinden in een niet-centrum ziekenhuis.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Cervixcarcinoom - Behandeling

Het onderwerp 'cervixcarcinoom-behandeling' wordt uitgewerkt in verschillende modules.

Dit deel heeft betrekking op het plaveiselcel- en het adeno(squameus) carcinoom. De behandeling van het cervixcarcinoom met curatieve intentie bestaat primair uit chirurgie, radiotherapie of een combinatie van radiotherapie met chemotherapie of hyperthermie. Bij tumoren beperkt tot de cervix of met minimale uitbreiding naar de proximale vagina wordt meestal primair gekozen voor radicale chirurgie. Bij uitbreiding buiten de cervix wordt primair gekozen voor radiotherapie, op indicatie in combinatie met chemotherapie of hyperthermie. Bij gemetastaseerd cervixcarcinoom (stadium IVB) waarbij radicale lokale excisie of regionale bestraling geen optie zijn, bestaat de behandeling uit palliatieve chemotherapie. (Zie hoofdstuk Diagnostiek en behandeling metastasen op afstand).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Cervixcarcinoom - Algemeen behandeling

Uitgangsvraag

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u aan de linkerkant op de onderliggende modules.

Aanbeveling

Dit deel heeft betrekking op het plaveiselcel- en het adeno(squameus) carcinoom. De behandeling van het cervixcarcinoom met curatieve intentie bestaat primair uit chirurgie, radiotherapie of een combinatie van radiotherapie met chemotherapie of hyperthermie. Bij tumoren beperkt tot de cervix of met minimale uitbreiding naar de proximale vagina wordt meestal primair gekozen voor radicale chirurgie. Bij uitbreiding buiten de cervix wordt primair gekozen voor radiotherapie, op indicatie in combinatie met chemotherapie of hyperthermie. Bij gemetastaseerd cervixcarcinoom (stadium IVB) waarbij radicale lokale excisie of regionale bestraling geen optie zijn, bestaat de behandeling uit palliatieve chemotherapie. (Zie hoofdstuk Diagnostiek en behandeling metastasen op afstand).

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Dit deel heeft betrekking op het plaveiselcel- en het adeno(squameus) carcinoom.

De behandeling van het cervixcarcinoom met curatieve intentie bestaat primair uit chirurgie, radiotherapie of een combinatie van radiotherapie met chemotherapie of hyperthermie. Bij tumoren beperkt tot de cervix of met minimale uitbreiding naar de proximale vagina wordt meestal primair gekozen voor radicale chirurgie. Bij uitbreiding buiten de cervix wordt primair gekozen voor radiotherapie, op indicatie in combinatie met chemotherapie of hyperthermie. Bij gemetastaseerd cervixcarcinoom (stadium IVB) waarbij radicale lokale excisie of regionale bestraling geen optie zijn, bestaat de behandeling uit palliatieve chemotherapie. (Zie hoofdstuk Diagnostiek en behandeling metastasen op afstand).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Cervixcarcinoom - Stadium IA1

Uitgangsvraag

Welke behandeling in stadium IA1?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat bij een patient met stadium IA1 cervixcarcinoom volstaan kan worden met een conisatie (indien wens behoud fertiliteit of andere individuele reden) of uterusextirpatie (indien geen wens behoud fertiliteit).

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Diagnose na goed te beoordelen conus

Bij dit stadium kan volstaan worden met een conisatie of uterusextirpatie, omdat het risico op parametriuminfiltratie of lymfekliermetastasen nihil is. De prognose is uitstekend en de 5-jaar overleving bedraagt circa 100%. In geval van stadium IA1 zal er zelden sprake zijn van vaso-invasieve groei. In die gevallen waarin dat wel gevonden wordt, is het onduidelijk welke consequenties hier aan verbonden moeten worden. In de minderheid van studies is vaso-invasieve groei een onafhankelijke prognostische factor voor overleving (1). De werkgroep is van mening dat het onduidelijk is of het risico op lymfekliermetastasen bij stadium IA1 met vasoinvasie dusdanig verhoogd is, dat een pelviene lymfadenectomie aangewezen is en van positieve invloed is op de prognose en adviseert hierin terughoudend te zijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Creasman, W. T. and M. F. Kohler (2004). "Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer?" Gynecol Oncol 92(2): 525-529.

Cervixcarcinoom - Fertiliteitsparende behandeling IA1

Uitgangsvraag

Welke fertiliteitssparende behandeling in stadium IA1?

Aanbeveling

Er dient een conisatie uitgevoerd te worden bij vrouwen met stadium IA1 cervixcarcinoom zonder vaso-invasie en met wens tot behoud van fertiliteit. Voorwaarde is dat de snijranden goed beoordeelbaar en tumorvrij zijn om er zeker van te zijn dat het een stadium IA1 betreft.

De werkgroep is van mening dat bij vrouwen met stadium IA1 cervixcarcinoom zonder vaso-invasie en met wens tot behoud van fertiliteit het uitvoeren van een "conusvormige" lisexcisie (LLETZ) kan worden overwogen, mits de snijvlakken tumorvrij en goed beoordeelbaar zijn en de laesie bij voorkeur in 1 preparaat/lis wordt gevat (in verband met adequate beoordeling van de grootte van de laesie). Revisie van het pathologisch preparaat in een centrum waar behandeling van cervixcarcinoom plaatsvindt wordt aanbevolen.

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een FIGO stadium IA1 cervixcarcinoom met vaso-invasie (zelden voorkomend) die fertiliteitsparend behandeld willen worden, het onduidelijk is welke consequenties hieraan verbonden moeten worden bij dit tumor stadium. Zeer waarschijnlijk kan ook hier volstaan worden met een conisatie, maar over of hier wel of niet een lymfadenectomie aan moet worden toegevoegd is onvoldoende literatuur beschikbaar.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Voor literatuurbespreking, conclusies en overige overwegingen zie module Fertiliteitsparende behandeling.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Cervixcarcinoom - Stadium IA2

Uitgangsvraag

Welke behandeling in stadium IA2?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat bij een patiënt met stadium IA2 cervixcarcinoom zonder vaso-invasie, volstaan kan worden met een conisatie (indien wens behoud fertiliteit of andere individuele reden) of uterusextirpatie (indien geen wens behoud fertiliteit).

De werkgroep is van mening dat bij een patiënt met stadium IA2 cervixcarcinoom met vaso-invasie en geen wens tot behoud van de fertiliteit, er geen bewijs is of een uterusextirpatie of radicale hysterectomie de voorkeur heeft. Er dient daarbij in ieder geval een pelviene lymfadenectomie te worden verricht in verband met de reële kans op lymfekliermetastasen.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Diagnose na optimale c.q. goed te beoordelen conus

De behandeling van stadium IA2 is afhankelijk van de aanwezigheid van risicofactoren, zoals vaso-invasie.

Indien er **geen vaso-invasie** is, wordt de volgende behandeling geadviseerd:

- Conisatie (bij kinderwens of andere individuele reden)
- Uterusextirpatie (indien geen kinderwens)

Indien er **wel** sprake is van **vaso-invasie** zijn er diverse opties voor behandeling:

- Conisatie, eenvoudige (simpele) trachelectomie of radicale trachelectomie met in ieder geval een pelviene lymfadenectomie in verband met de verhoogde kans op lymfekliermetastasen (bij kinderwens of andere individuele reden).
- Uterusextirpatie of radicale uterusextirpatie met in ieder geval ieder geval een pelviene lymfadenectomie.

In geval van vaso-invasieve groei wordt een pelviene lymfadenectomie geadviseerd, omdat er hier een duidelijke relatie bestaat met aanwezigheid van lymfekliermetastasen.

Deze aanbeveling wordt gebaseerd op een review uit 2009, waarbij 20 studies met 1063 patiënten met stadium IA2 cervixcarcinoom geïnccludeerd werden (1). De meeste patiënten werden primair behandeld met een radicale hysterectomie en pelviene lymfadenectomie. Van de 805 patiënten die een lymfadenectomie

ondergingen, werden in totaal bij 4,8% lymfekliermetastasen gevonden. Bij 535 van de 805 patiënten werd gerapporteerd of er sprake was van vaso-invasie. Wanneer er sprake was van vaso-invasieve groei was het percentage lymfekliermetastasen 12%. Dit in tegenstelling tot de 1,3% lymfekliermetastasen wanneer er geen vaso-invasie was. In slechts 6 van de 20 studies uit dit review werd gerapporteerd of er wel of niet sprake was van parametriuminfiltratie; in geen van deze studies werd parametriuminfiltratie gevonden bij stadium IA2.

Er bestaat in Nederland geen consensus over de radicaliteit van de uit te voeren hysterectomie in het geval van vaso-invasie bij het stadium IA2. Uit de literatuur komt naar voren dat het risico op parametrium invasie heel erg klein is bij stadium IA2. Eén studie rapporteerde dat vrouwen met cervixcarcinoom met een tumordiameter ≤ 2 cm en minder dan 10 mm invasiediepte een laag risico op parametriuminvasie hebben. Van de 103 patiënten (FIGO stadium IA-IB1 en een tumorgrootte kleiner dan 2 cm) die in deze studie waren behandeld met radicale hysterectomie en pelviene lymfeklierdissectie, hadden slechts 2 patiënten (1,94%) parametriuminvasie. Deze 2 patiënten hadden cervixcarcinoom FIGO stadium IB1, negatieve pelviene lymfeklieren en wel vaso-invasie (2). Verder werd in deze studie geconcludeerd dat voor tumoren met een tumordiameter kleiner dan 2 cm, minder dan 10 mm invasiediepte, negatieve pelviene lymfeklieren en geen vaso-invasie, het overall risico van parametrium invasie 0,63% is (2). In verband met de literatuurgegevens waaruit blijkt dat het risico op parametriuminfiltratie zeer laag is in geval er geen lymfekliermetastasen worden gevonden, kan er ook voor worden gekozen om de ingreep te temporiseren. Er wordt dan eerst een pelviene lymfadenectomie verricht (laparoscopisch of per laparotomie). In geval er geen lymfekliermetastasen worden gevonden, kan aansluitend of in een tweede ingreep er voor worden gekozen een minder radicale ingreep te doen, zoals conisatie, eenvoudige trachelectomie of uterusextirpatie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - van Meurs, H., O. Visser, et al. (2009). "Frequency of pelvic lymph node metastases and parametrial involvement in stage IA2 cervical cancer: a population-based study and literature review." *Int J Gynecol Cancer* 19(1): 21-26.

2 - Stegeman, M., M. Louwen, et al. (2007). "The incidence of parametrial tumor involvement in select patients with early cervix cancer is too low to justify parametrectomy." *Gynecol Oncol* 105(2): 475-480.

Cervixcarcinoom - Fertiliteitsparende behandeling IA2

Uitgangsvraag

Welke fertiliteitssparende behandeling in stadium IA2?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat bij een patiënt met stadium IA2 cervixcarcinoom zonder vaso-invasie die fertiliteitsparend behandeld willen worden, een conisatie aangeboden kan worden zonder pelviene lymfadenectomie. Het risico op parametriuminfiltratie en lymfekliermetastasen is in dergelijke gevallen zeer laag.

De werkgroep is van mening dat bij een patiënt met stadium IA2 cervixcarcinoom met vaso-invasie en wens tot behoud van de fertiliteit er geen bewijs is of een conisatie, eenvoudige trachelectomie of radicale trachelectomie de voorkeur heeft. Er dient daarbij in ieder geval een pelviene lymfadenectomie te worden verricht in verband met de reële kans op lymfekliermetastasen.

De werkgroep is van mening dat er voor kan worden gekozen om eerst de pelviene lymfadenectomie te verrichten (laparoscopisch of per laparotomie) en in de tweede instantie (bij negatieve klieren, aansluitend of in tweede ingreep) een minder radicale ingreep aan de cervix uit te voeren, dus conisatie of eenvoudige trachelectomie in plaats van een radicale trachelectomie.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Voor literatuurbespreking, conclusies en overige overwegingen zie de module Fertiliteitsparende behandeling.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Cervixcarcinoom - Stadium IB1 en IIA1

Uitgangsvraag

Welke behandeling in stadium IB1 en IIA1?

Aanbeveling

Standaard behandeling bestaat uit een radicale uterusextirpatie met pelviene lymfadenectomie of primaire radiotherapie. De keuze wordt gemaakt op basis van co-morbiditeit en leeftijd. Bij patiënten zonder contra-indicatie voor een operatie wordt meestal gekozen voor primaire chirurgie met het oog op het effect van radiotherapie op de ovaria en/of de sexuele functie. In geval van kinderwens zie hoofdstuk fertiliteitsparende behandeling. Het verdient aanbeveling bulky lymfeklieren (>2 cm) via retroperitoneale benadering te reseceren voorafgaand aan de radiotherapie, indien er geen verdenking op ingroei/fixatie is in omgevende structuren. De behandeling van het adeno(squameus) carcinoom is gelijk aan die van het plaveiselcelcarcinoom.

Radicale hysterectomie en pelviene lymfadenectomie

Bij bilaterale pelviene lymfadenectomie worden de volgende klierstations verwijderd: lateraal van de iliaca externa tot aan de bifurcatie met de iliaca interna, lateraal van de iliaca communis; tussen de iliaca externa en interna; uit de fossa obturatoria; para-aortale klieren (alleen bij palpatoire afwijkingen). Extirpatie uterus, parametria en paracervicaal weefsel. Verwijderen van voldoende ruime vaginamanchet. Bij positieve pelviene klieren (vriescoupe) verdient het in ieder geval aanbeveling om de bulky klieren (>2 cm) te verwijderen. Voltooien van de lymfadenectomie verdient de voorkeur, hier is echter geen gerandomiseerd onderzoek over. Achtergebleven macroscopische tumor clippen. Het nut van het voltooien van de (radicale) uterusextirpatie bij positieve klieren is omstreden met het oog op de te geven radiotherapie. Het inhechten van omentum of een dexion- of vicrylnetje of het inbrengen van een tissue-expander evenals het verplaatsen van de ovaria uit het bestralingsgebied (bij premenopauzale vrouwen) dient overwogen te worden. In geval van kinderwens, zie hoofdstuk fertiliteitsparende behandeling, de richtlijn cryopreservatie van ovariumweefsel en het Nederlands Netwerk fertiliteitspreservatie.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Standaard behandeling bestaat uit een radicale uterusextirpatie met pelviene lymfadenectomie of primaire radiotherapie. De keuze wordt gemaakt op basis van co-morbiditeit en leeftijd. Bij patiënten zonder contra-indicatie voor een operatie wordt meestal gekozen voor primaire chirurgie met het oog op het effect van radiotherapie op de ovaria en/of de sexuele functie. In geval van kinderwens zie hoofdstuk fertiliteitsparende behandeling.

Het verdient aanbeveling bulky lymfeklieren (>2 cm) via retroperitoneale benadering te reseceren voorafgaand aan de radiotherapie, indien er geen verdenking op ingroei/fixatie is in omgevende structuren.

De behandeling van het adeno(squameus) carcinoom is gelijk aan die van het plaveiselcelcarcinoom.

Radicale hysterectomie en pelviene lymfadenectomie

Bij bilaterale pelviene lymfadenectomie worden de volgende klierstations verwijderd: lateraal van de iliaca externa tot aan de bifurcatie met de iliaca interna, lateraal van de iliaca communis; tussen de iliaca externa en interna; uit de fossa obturatoria; para-aortale klieren (alleen bij palpatoire afwijkingen). Extirpatie uterus, parametria en paracervicaal weefsel. Verwijderen van voldoende ruime vaginamanchet. Bij positieve pelviene klieren (vriescoupe) verdient het in ieder geval aanbeveling om de bulky klieren (>2 cm) te verwijderen. Voltooien van de lymfadenectomie verdient de voorkeur, hier is echter geen gerandomiseerd onderzoek over. Achtergebleven macroscopische tumor clippen. Het nut van het voltooien van de (radicale) uterusextirpatie bij positieve klieren is omstreden met het oog op de te geven radiotherapie. Het inhechten van omentum of een dexion- of vicrylnetje of het inbrengen van een tissue-expander evenals het verplaatsen van de ovaria uit het bestralingsgebied (bij premenopauzale vrouwen) dient overwogen te worden. In geval van kindwens, zie hoofdstuk fertiliteitsparende behandeling, de richtlijn cryopreservatie van ovariumweefsel en het Nederlands Netwerk fertiliteitspreservatie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Cervixcarcinoom - Fertiliteitsparende behandeling IB1 en IIA

Uitgangsvraag

Welke fertiliteitssparende behandeling in stadium IB1 en IIA?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat bij een patiënt met stadium IB1 cervixcarcinoom kleiner dan 2 cm tumorgrootte en wens tot behoud van de fertiliteit een radicale trachelectomie met pelviene lymfeklierdissectie de voorkeur heeft boven een conisatie of eenvoudige trachelectomie met pelviene lymfeklierdissectie. Echter in die gevallen waarbij de lymfeklieren tumornegatief zijn, is het risico op parametriuminfiltratie zeer gering.

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende data zijn om een verschil in uitkomst wat betreft complicaties en zwangerschapspercentage tussen een radicale vaginale of radicale abdominale trachelectomie te kunnen vaststellen dan wel uitsluiten.

De werkgroep is van mening dat een radicale trachelectomie in een gespecialiseerd centrum dient plaats te vinden.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Voor literatuurbespreking, conclusies en overige overwegingen zie de module Fertiliteitsparende behandeling.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Fertiliteitsparende opties cervixcarcinoom FIGO IB2

Uitgangsvraag

Wat is de beste behandeling uit oncologisch oogpunt en welke behandeling geeft de beste kans op het krijgen van een kind bij vrouwen met FIGO 2018 stadium IB2 (tumoren 2-4 cm) cervixcarcinoom en kinderwens?

Aanbeveling

Behandel vrouwen met FIGO 2018 stadium IB2-cervixcarcinoom en kinderwens alleen met neo-adjuvante chemotherapie en fertiliteitsparende chirurgie (NACT+FSS) in studieverband.

Behandel vrouwen met FIGO 2018 stadium IB2-cervixcarcinoom en kinderwens, niet met een vaginale radicale trachelectomie.

Licht vrouwen met FIGO 2018 stadium IB2-cervixcarcinoom en kinderwens, die behandeld worden met een fertiliteitsparende behandeling, voor over de zwangerschapskans en het recidiefrisico waarbij de lage bewijskracht van de literatuur wordt benoemd.

Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Bovenstaande conclusies op basis van de gevonden literatuur kunnen als volgt worden samengevat: (1) er is een statistisch significant grotere kans op recidief bij VRT versus abdominale radicale trachelectomieën en er is geen verschil in kans op recidief na NACT+FSS versus abdominale radicale trachelectomie. (2) de kans op een zwangerschap is kleiner na abdominale radicale trachelectomie (21-36%) dan na NACT+FSS (70%).

In de huidige richtlijn is een studie buiten beschouwing gelaten (Slama et al.) waarin 32 patiënten met FIGO 2009 stadium IA2-IB2 geïnccludeerd waren. Slechts negen patiënten werden behandeld met NACT. Niet duidelijk in deze studie is welke patiënten een FIGO 2009 stadium IB1 2-4 cm tumor hadden en behandeld zijn met NACT. Wel wordt gerapporteerd dat van de vier invasieve recidieven, deze vrouwen ook voorbehandeld waren met NACT waarvan drie een tumor voor aanvang van behandeling hadden >2 cm. Het totale recidief-percentage in deze studie wordt op 12% (4/32) gesteld. Omdat niet duidelijk is hoeveel vrouwen met een FIGO 2009 stadium IB1 2-4 cm-carcinoom in deze studie met NACT behandeld zijn en er in totaal negen patiënten van de 32 met NACT behandeld zijn, is deze studie buiten beschouwing gelaten maar de opmerking van de auteurs dat alle vrouwen die een recidief kregen, een voorbehandeling met NACT gehad hebben, moet wel in ogenschouw genomen worden en voorzichtigheid bij het aanbieden van deze experimentele behandeling lijkt geboden.

Er lijkt geen verschil in de kans op een recidief na ART of NACT+FSS bij FIGO 2018 stadium IB2 op basis van de review van Van Kol, echter: het betreft relatief kleine niet-gerandomiseerde studies. Uit de studie van Cao blijkt dat in een kleine subgroep van patiënten met tumoren 2-4 cm er significant vaker een recidief optreedt

na VRT (22%) versus abdominale radicale trachelectomie (0%) (p 0.04).

Wat betreft de kans op zwangerschap is er een betere kans op zwangerschap bij FIGO 2018 stadium IB2-cervixcarcinoom na NACT+FSS dan na abdominale radicale trachelectomie.

Hierbij moet opgemerkt worden dat het totaal aantal geanalyseerde patiënten, met name in de NACT+FSS-groep (92 patiënten totaal in vijf studies geëvalueerd), klein is.

Tenslotte is er geen uitspraak gedaan tot welke leeftijd fertiliteitsparende behandelingen aangeboden kunnen worden aan patiënten met een FIGO 2018 stadium IB2 cervixcarcinoom. De werkgroep kan geen uitspraak doen tot welke leeftijd fertiliteitsparende behandelingen aangeboden zouden moeten worden, maar het lijkt redelijk om de leeftijdsrange aan te houden tot waar geassisteerde voortplantings- technieken in Nederland ook aangeboden worden. Deze leeftijdsrange kan anders liggen in het buitenland.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De overall bewijskracht is laag gezien het geringe aantal patiënten en events. Bovendien is in 2018 de FIGO classificatie cervixcarcinoom aangepast waarbij het oude stadium IB1 (tumoren <4 cm) is opgedeeld in tumoren <2 en 2-4 cm. In verschillende studies is echter geen onderverdeling gemaakt in <2 en >2 cm tumoren wat interpretatie van deze gegevens achteraf lastig maakt.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De expertgroep is, gezien het lage niveau van het bewijs, van mening dat vrouwen met een FIGO 2018 stadium IB2 cervixcarcinoom die behandeld worden met een fertiliteit- besparende behandeling, gecounseld worden m.b.t. kans op recidief en kans op zwangerschap, waarbij ook het lage niveau van het bewijs, benoemd moet worden.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Aan vrouwen met een kindervens en stadium FIGO 2018 stadium IB2-cervixcarcinoom kan geadviseerd worden dat er op dit moment uit retrospectieve studies geen verschil lijkt t.a.v. de oncologisch veiligste behandeling van abdominale radicale trachelectomie of NACT+FSS.

De kans op zwangerschap na NACT+FSS lijkt groter dan na abdominale radicale trachelectomie.

Onderbouwing

Achtergrond

Tussen 2009 en 2018 kregen 630 tot 1.014 vrouwen jonger dan 40 jaar per jaar baarmoederhalskanker in FIGO 2009 stadium IB1 (tot 4 cm) waarbij er in 13-20% van de gevallen lymfeklier metastasen aanwezig waren. De relatieve vijfjaars overleving van deze groep vrouwen jonger dan 40 jaar is 95,9% zonder lymfekliermetastasen en 79,7% met lymfekliermetastasen. De standaardbehandeling voor vrouwen met stadium FIGO 2009 stadium IB1 cervixcarcinoom is een radicale hysterectomie met pelviene lymfadenectomie.

Vanzelfsprekend kan een vrouw na deze behandeling niet meer zelf zwanger worden.

Verschiedende fertiliteitsparende therapieën zijn in kleine studies beschreven: fertiliteitsparend opereren (abdominale- en vaginale radicale trachelectomie) of neo adjuvante chemotherapie gevolgd door fertiliteitsparende chirurgie. Door de kleine aantallen patiënten die op een dergelijke manier behandeld zijn,

is er weinig robuuste literatuur op grond waarvan een uitspraak gedaan kan worden over de oncologische veiligheid en de kans op een succesvolle zwangerschap.

Conclusies

zeer laag GRADE	<p>De kans op een zwangerschap na een fertiliteitsparende behandeling bij FIGO 2018 stadium IB1 en IB2 cervixcarcinoom (samen tot 4 cm) lijkt groter na VRT (39,5%) dan na abdominale radicale trachelectomie (8.8%).</p> <p>Voor FIGO 2018 stadium IB2 cervixcarcinoom (tumoren 2-4 cm) is geen uitspraak te doen i.v.m. ontbreken van gegevens.</p> <p><i>Bron: (Cao, 2013)</i></p>
zeer laag GRADE	<p>Voor FIGO 2018 stadium IB2 cervixcarcinoom (tumoren 2-4 cm) is de kans op zwangerschap kleiner na abdominale radicale trachelectomie: 21% dan na NACT+FSS: 70%.</p> <p><i>Bron: (van Kol, 2019)</i></p>
zeer laag GRADE	<p>Voor FIGO 2018 stadium IB1 en IB2 cervixcarcinoom is de kans op een recidief na abdominale radicale trachelectomie versus radicale hysterectomie niet verschillend (Prodromidou).</p> <p>Voor FIGO 2018 stadium IB2 cervixcarcinoom is de kans op een recidief na abdominale radicale trachelectomie versus NACT+FSS niet verschillend (Van Kol, 2019).</p> <p>Voor FIGO 2018 stadium IB2 cervixcarcinoom is de kans op recidief na VRT groter dan na abdominale radicale trachelectomie (Cao, 2013).</p> <p><i>Bronnen: (Cao, 2013; Prodromidou, 2019; van Kol, 2019)</i></p>
zeer laag GRADE	<p>De overall survival na een fertiliteitsparende behandeling bij FIGO 2018 stadium IB1 en IB2 cervixcarcinoom is na abdominale radicale trachelectomie niet verschillend t.o.v. radicale hysterectomie (Prodromidou).</p> <p>Voor FIGO 2018 stadium IB2 cervixcarcinoom is de overall survival na NACT+FSS versus abdominale radicale trachelectomie niet verschillend (Van Kol, 2019).</p> <p>Voor FIGO 2018 stadium IB2 is er voor VRT gezien de kleine incidentie, geen uitspraak over overall survival te doen.</p> <p><i>Bronnen: (Prodromidou, 2019; van Kol, 2019)</i></p>

zeer laag GRADE	<p>De ziektevrije overleving na een fertiliteitsparende behandeling bij FIGO 2018 stadium IB1 en IB2 cervixcarcinoom is na abdominale radicale trachelectomie niet verschillend versus radicale hysterectomie.</p> <p>Er zijn geen uitspraken te doen over verschillen m.b.t. ziektevrije overleving na behandeling met NACT+FSS, abdominale radicale trachelectomie of VRT vanwege ontbreken van studies.</p> <p><i>Bron: (Prodromidou, 2019)</i></p>
----------------------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

In de systematische review met meta-analyse van Prodromidou et al. is gezocht tot december 2018 naar studies met patiënten die met abdominale radicale trachelectomie dan wel radicale hysterectomie behandeld zijn voor een FIGO 2009 stadium IA2-IB1 cervixcarcinoom tot 4 cm. Alleen studies waarin meer dan 20 patiënten geïnccludeerd waren, werden meegenomen in de analyse. Er werden vijf studies geïnccludeerd waar in totaal 324 patiënten een abdominale radicale trachelectomie ondergingen en 516 patiënten een radicale hysterectomie. Recurrence rate en overall survival werd in vier studies gerapporteerd, drie studies rapporteren de disease free survival. Drie studies rapporteren over zwangerschappen en zwangerschapsuitkomsten.

In de systematische review van Van Kol et al. werd tot juni 2019 gezocht naar studies waarin patiënten behandeld waren met abdominale radicale trachelectomie of NACT+FSS met een cervixcarcinoom ≥ 2 cm en < 4 cm en waarin gerapporteerd werd over recurrence rate, pregnancy rate en zwangerschapsuitkomsten. Studies die alleen rapporteerden over (chirurgische) behandelingen, werden niet geïnccludeerd. Tenslotte werden alleen studies geïnccludeerd waarin $> 80\%$ van de patiënten een tumor ≥ 2 cm en < 4 cm hadden. Dit leverde tien observationele studies op waar in totaal 246 patiënten een abdominale radicale trachelectomie ondergingen en 92 patiënten met NACT+FSS behandeld werden. In twee studies die ook in deze systematische review opgenomen waren, zijn ook patiënten geïnccludeerd die behandeld werden met VRT. De eerste is de studie van Cao; hierin werden patiënten met een FIGO 2009 stadium IA1 met LVSI, IA2 of IB1 geïnccludeerd. VRT na NACT werd verricht bij 77 patiënten en abdominale radicale trachelectomie bij 73 patiënten. Er werd gerapporteerd over pregnancy rate, live birth rate, recurrence rate en overall survival. De tweede is de studie van Wethington waarin 29 patiënten geïnccludeerd waren, waarvan er zes met een VRT behandeld werden, 22 abdominale radicale trachelectomie en één met een robot radicale trachelectomie. Er werd gerapporteerd over pregnancy rate en recurrence rate.

Tenslotte was er een studie niet geïnccludeerd in de systematische reviews van Prodromidou en Van Kol waarin patiënten met een VRT behandeld werden. In deze studie van Plante et al. werden 125 patiënten met een FIGO 2009 stadium IA, IB en IIA geïnccludeerd. Bij 88,5% van de geïnccludeerde patiënten was de tumor ≤ 2 cm waaruit geconcludeerd kan worden dat er een klein aantal (14 patiënten) een VRT onderging met een tumor > 2 cm. Er werd gerapporteerd over recurrence rate, disease free survival, overall survival en pregnancy rate.

Resultaten

Recurrence Rate

In de systematische review van Van Kol et al. werd er bij 7/69 (10%) na NACT+FSS een recidief vastgesteld en na abdominale radicale trachelectomie bij 14/204 (6.9%) patiënten.

De gemiddelde follow-up in deze studie bedraagt 48 maanden in de NACT+FSS groep en 59,8 maanden in de abdominale radicale trachelectomie groep.

In de systematische review van Prodromidou waarbij patiënten met FIGO 2009 stadium IA2-IB1 geïnccludeerd werden die behandeld werden met abdominale radicale trachelectomie of radicale hysterectomie, hebben vier van de vijf geïnccludeerde studies de recurrences beschreven. Na abdominale radicale trachelectomie werden er acht recidieven beschreven (op in totaal 314 geïnccludeerde patiënten, 2,5%) en na radicale hysterectomie werden 22 recidieven beschreven (op een totaal van 494 geïnccludeerde patiënten, 4,4%). Er is geen onderverdeling gemaakt naar de recidieven per FIGO-stadium. De mediane follow-up in deze vier studies varieerde tussen de 12 en meer dan 60 maanden.

Voor de VRT zijn er drie studies in ogenschouw genomen. Eén studie was alleen gericht op een vaginale trachelectomie (Plante, 2011) en in twee studies werd naast een abdominale trachelectomie, ook een vaginale trachelectomie uitgevoerd (Cao, 2013; Wethington).

In de studie van Wethington naar patiënten met FIGO 2009 stadium IB1 met tumoren >2 cm, werden 22 patiënten met een abdominale radicale trachelectomie behandeld en zes met een VRT. Een patiënt onderging een robot radicale trachelectomie en zij was de enig patiënt die een recidief kreeg. In deze groep van 29 patiënten trad één recidief op. De mediane follow-up bedroeg 44 maanden (range 1-90 maanden).

In de goed opgezette retrospectieve studie van Cao werden patiënten die een VRT of een abdominale radicale trachelectomie hadden ondergaan, gematcht. Patiënten met een cervixcarcinoom IA1 met LVSI, IA2 en IB1 werden geïnccludeerd. Hierna werd een onderverdeling gemaakt in stadium en binnen het stadium IB1 werden patiënten met tumoren <2 en >2 cm onderverdeeld. In deze studie werden evenveel patiënten met een tumor >2 cm behandeld met een VRT (31%) als een abdominale radicale trachelectomie (33%). Na abdominale radicale trachelectomie trad er in deze studie geen recidief op (0/55) en na VRT trad er in deze studie bij zeven patiënten (7/71, 9,8%) een recidief op. In de subgroep met patiënten met een tumor 2-4 cm, trad er na VRT bij 5/23 (22%) een recidief op en na abdominale radicale trachelectomie bij 0/19 (0%) (p 0,04). De mediane follow-up was kort en bedroeg 24 maanden (range 6-91 maanden).

In de studie van Wethington trad er na VRT geen recidief op. Tenslotte werden in de studie van Plante 125 vrouwen geïnccludeerd die een VRT ondergingen. Het merendeel van de patiënten in deze studie had een tumor <2 cm (66%). Bij 6 (van de 125) vrouwen trad een recidief op. Twee van deze recidieven traden op bij vrouwen met een tumor <2 cm, de mediane follow-up bedroeg 93 maanden met een grote spreiding van 4-225 maanden.

Disease Free survival

In de systematische review van Van Kol is de disease free survival niet beschreven.

In de systematische review van Prodromidou werd er in drie studies de disease free survival beschreven. Deze was niet verschillend tussen abdominale radicale trachelectomie en radicale hysterectomie (OR 1.08, 95% CI 0.52-2.25).

Na VRT beschreef Plante een vijfjaars disease free survival van 95,8% (95% CI 0.90-0.98). De studie van Cao en Wethington hebben de disease free survival niet beschreven.

Overall Survival

De studie van Van Kol vond een overall survival na NACT+FSS van 97,1% (2/69 sterfte) en een overall survival na abdominale radicale trachelectomie 96,4 % (7/204 sterfte).

In de systematische review van Prodromidou, hebben vier van de vijf geïncludeerde studies de overall survival beschreven. Na abdominale radicale trachelectomie overleden negen patiënten als gevolg van hun tumor (op een totaal van 324 geïncludeerde patiënten; (9/324; 2,7%) en na radicale hysterectomie werden 18 overlijdens beschreven als gevolg van terugkeer van hun ziekte (op een totaal van 494 geïncludeerde patiënten; (3,6%). De mediane follow-up in deze vier studies varieerde tussen de 12 en meer dan 60 maanden.

In de studie van Cao trad er bij 5/23 (21,7%) een recidief op na VRT bij een tumor >2 cm. De mediane follow-up bedroeg 24 maanden (range 6-91 maanden). Twee patiënten (1,7%) overleden als gevolg van hun tumor na een follow-up-tijd van 27 en 46 maanden respectievelijk. In de studie van Plante overleden twee van de zes patiënten die terugkeer van ziekte kregen op een totaal van 125 patiënten (2/125; 1,6%). De studie van Wethington heeft niet over overall survival gerapporteerd.

Pregnancy rate

In de review van Prodromidou naar abdominale radicale trachelectomie versus radicale hysterectomie, is gerapporteerd over zwangerschapsuitkomsten in drie van de vijf studies (Guo; Li, 2019; van Gent). Een totaal van 85 zwangerschappen werd geregistreerd bij 35,9% van de vrouwen die zwanger probeerden te worden na ART (66/184).

In de review van Van Kol naar abdominal radicale trachelectomie versus NACT+FSS is beschreven dat na NACT+FSS bij 75% (69/92 patiënten) de vruchtbaarheid gespaard was.

Zevenentwintig van deze 69 patiënten poogden om zwanger te raken (39%) en 27 zwangerschappen traden bij 19 vrouwen die poogden om zwanger te worden op, waarmee de pregnancy rate na NACT+FSS op 70% komt. Zeventien zwangerschappen resulteerden in een levend geboren kind (63% van alle zwangerschappen). In deze review bleek dat de fertiliteit gespaard was na abdominale radicale trachelectomie bij 204 van de 246 vrouwen (83%). Tweeëntachtig vrouwen poogden (40%) om zwanger te worden na abdominale radicale trachelectomie en slechts bij 17 (21%) van vrouwen trad een zwangerschap op. Negen (42%) zwangerschappen resulteerden in een levend geboren kind.

In de studie van Cao probeerden 77 patiënten zwanger te worden na VRT of abdominale radicale trachelectomie. Vrouwen met tumoren tot 4 cm waren geïncludeerd in deze studie en er is geen onderscheid tussen FIGO 2018 stadium IB1 en FIGO 2018 stadium IB2 gemaakt t.a.v. de kans op zwangerschap.

Zevenenzeventig vrouwen poogden zwanger te worden waarbij niet beschreven is welke behandeling (VRT of abdominale radicale trachelectomie) deze vrouwen gehad hebben. Twintig vrouwen hadden 24 zwangerschappen. Zeventien van de 20 zwangere vrouwen zaten in de VRT-groep en slechts drie in de abdominale radicale trachelectomie-groep. De pregnancy rate van patiënten die probeerden zwanger te worden na VRT was 39,5%, wat veel hoger is dan de 8,8% geobserveerd in de abdominale radicale trachelectomie-groep.

De Plante studie beschrijft 125 vrouwen die behandeld zijn met een VRT i.v.m. een tumor <3 cm waarvan 88,5 % een tumor kleiner dan 2 cm hadden. In deze studie zijn 106 zwangerschappen gerapporteerd bij 58 vrouwen. Van deze 106 zwangerschappen eindigden er 23% in een eerste of tweede trimester miskraam. Zevenenzeventig vrouwen zijn bevallen in het derde trimester waarvan 25% prematuur.

Wethington includeerde patiënten met een tumor >2 en <4 cm en rapporteert over negen patiënten behandeld met abdominale radicale trachelectomie, twee patiënten probeerden zwanger te worden zonder resultaat vooralsnog en bij één vrouw trad een ongewenste zwangerschap op, waarvoor afbreking.

Tenslotte is er een review gepubliceerd (Laios, 2018) over obstetrische uitkomsten na NACT + FSS. In deze review zijn alle hierboven beschreven studies geïnccludeerd en drie extra studies welke niet in deze richtlijn zijn meegenomen omwille van minder dan 10 geïnccludeerde patiënten (Rob; Salihi) of gebruik intra-arteriële chemotherapie (Lu, 2014). In deze meta-analyse werden zeven studies geïnccludeerd met in totaal 86 behandelde patiënten. De gepoolde resultaten van deze studie laten zien dat de proportie levend geboren kinderen in deze groep 0,42 is (95% CI 0.32-0.53) en de proportie partus prematurus is 0,29 (95% CI 0,15-0,48).

Bewijskracht van de literatuur

Gezien de geïnccludeerde studies observationele studies zijn, begint de bewijskracht bij het niveau laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pregnancy rate is met 1 niveau verlaagd tot zeer laag gezien de imprecisie (laag aantal patiënten) en het hoge risico op bias.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat recurrence rate is met 1 niveau verlaagd tot zeer laag gezien de imprecisie (laag aantal events).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat algehele overleving is met 1 niveau verlaagd tot zeer laag gezien de imprecisie (laag aantal events).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ziektevrije overleving is met 1 niveau verlaagd tot zeer laag gezien de imprecisie (laag aantal events).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden wat de oncologische veiligheid en de kans op een zwangerschap is na een fertiliteitsparende behandeling, is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

P: patiënten met cervixcarcinoom FIGO 2018 stadium IB2

I: fertiliteitsparende behandeling (abdominale radicale trachelectomie, vaginale radicale trachelectomie (VRT), neo-adjuvante chemotherapie met fertiliteitsparende chirurgie (NACT+FSS))

C: standaardbehandeling: radicale hysterectomie met pelviene lymfeklierdissectie

O: recurrence rate, disease free survival, overall survival, pregnancy rate

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de kans op een zwangerschap en recurrence rate voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en overall survival en disease free survival (een) voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

- Recurrence rate: percentage recidieven per aantal patiënten
- Pregnancy rate: aantal zwangerschappen per aantal vrouwen die poogden zwanger te worden
- Eerste trimester miskraam
- Late miskraam
- Partus prematurus voor 28 weken, tussen 28-32 weken, 32 en 36 weken en na 36 weken
- Prematurity rate: percentage partus <37 weken en ernstig premature partus <32 weken

De werkgroep definieerde geen klinisch relevante verschillen bij anticipatie op het niet vinden van RCT's.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases [Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley)] is op 07-11-2019 met relevante zoektermen gezocht naar studies naar patiënten met cervixcarcinoom die fertiliteitsparend (abdominale of vaginale trachelectomie, conisatie of neo-adjuvante chemotherapie of anderszins fertiliteitsparend) behandeld zijn. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuur zoekactie leverde 89 treffers op gepubliceerd tot oktober 2019. Deze zoekstrategie leverde twee systematische reviews op, een vergelijking naar ART en radicale hysterectomie (Prodromidou) en een naar ART in vergelijking tot NACT+FSS (van Kol, 2019); deze systematic reviews beantwoordden de PICO.

Resultaten

Twee systematische reviews (Prodromidou; van Kol, 2019) zijn opgenomen in de literatuuranalyse. In de studie van Prodromidou is de abdominale radicale trachelectomie met radicale hysterectomie voor verschillende uitkomstmaten vergeleken. In de studie van Van Kol is de abdominale radicale trachelectomie met NACT+FSS vergeleken. Tevens zijn er als "bijvangst" in de systematische review van Van Kol, twee studies opgenomen (Cao, 2013; Wethington) waarin patiënten ook met VRT behandeld zijn. Deze groepen werden meegenomen in de beschrijving van patiënten met VRT. Tenslotte werd een studie geïncludeerd van Plante et al. waarin alleen naar VRT gekeken is (Plante, 2011). De belangrijkste studie karakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen.

De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-11-2021

Laatst geautoriseerd : 22-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

- 1 - Cao, D. Y., Yang, J. X., Wu, X. H., Chen, Y. L., Li, L., Liu, K. J., China Gynecologic Oncology, G. (2013). Comparisons of vaginal and abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: preliminary results of a multi-center research in China. *Br J Cancer*, 109(11), 2778-2782. doi:10.1038/bjc.2013.656
- 2 - Guo, J., Zhang, Y., Chen, X., Sun, L., Chen, K., & Sheng, X. Surgical and Oncologic Outcomes of Radical Abdominal Trachelectomy Versus Hysterectomy for Stage IA2-IB1 Cervical Cancer. 26(3), 484-491.
- 3 - Laios, A., Kasius, J., Tranoulis, A., Gryparis, A., & Ind, T. (2018). Obstetric Outcomes in Women With Early Bulky Cervical Cancer Downstaged by Neoadjuvant Chemotherapy to Allow for Fertility-Sparing Surgery: A Meta-analysis and Metaregression. *Int J Gynecol Cancer*, 28(4), 794-801. doi:10.1097/IGC.0000000000001232
- 4 - Li, X., Li, J., Jiang, Z., Xia, L., Ju, X., Chen, X., & Wu, X. (2019). Oncological results and recurrent risk factors following abdominal radical trachelectomy: an updated series of 333 patients. *BJOG*, 126(9), 1169-1174. doi:10.1111/1471-0528.15621
- 5 - Lu, Q., Zhang, Y., Wang, S., Guo, S., Guo, H., Zhang, Z., & Liu, C. (2014). Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy followed by total laparoscopic radical trachelectomy in stage IB1 cervical cancer. *Fertil Steril*, 101(3), 812-817. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.12.001
- 6 - Plante, M., Gregoire, J., Renaud, M. C., & Roy, M. (2011). The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol*, 121(2), 290-297. doi:10.1016/j.ygyno.2010.12.345
- 7 - Plante, M., van Trommel, N., Lheureux, S., Oza, A. M., Wang, L., Sikorska, K.,... Amant, F. FIGO 2018 stage IB2 (2-4 cm) Cervical cancer treated with Neo-adjuvant chemotherapy followed by fertility Sparing Surgery (CONTESSA); Neo-Adjuvant Chemotherapy and Conservative Surgery in Cervical Cancer to Preserve Fertility (NEOCON-F). A PMHC, DGOG, GCIG/CCRN and multicenter study.
- 8 - Prodromidou, A., Iavazzo, C., Fotiou, A., Psomiadou, V., Douligeris, A., Vorgias, G., & Kalinoglou, N. Short- and long term outcomes after abdominal radical trachelectomy versus radical hysterectomy for early stage cervical cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. 300(1), 25-31.
- 9 - Rob, L., Pluta, M., Skapa, P., & Robova, H. Advances in fertility-sparing surgery for cervical cancer. 10(7), 1101-1114.
- 10 - Salihi, R., Leunen, K., Van Limbergen, E., Moerman, P., Neven, P., & Vergote, I. Neoadjuvant chemotherapy followed by large cone resection as fertility-sparing therapy in stage IB cervical cancer. 139(3), 447-451.
- 11 - Van Gent, M. D., van den Haak, L. W., Gaarenstroom, K. N., Peters, A. A., van Poelgeest, M. I., Trimpos, J. B., & de Kroon, C. D. Nerve-sparing radical abdominal trachelectomy versus nerve-sparing radical hysterectomy in early-stage (FIGO IA2-IB) cervical cancer: a comparative study on feasibility and outcome. 24(4), 735-743.
- 12 - Van Kol, K. G. G., Vergeldt, T. F. M., & Bekkers, R. L. M. (2019). Abdominal radical trachelectomy versus chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in stage 1B2 (FIGO 2018) cervical cancer. A systematic review on fertility and recurrence rates. *Gynecol Oncol*. doi:10.1016/j.ygyno.2019.09.025
- 13 - Wethington, S. L., Sonoda, Y., Park, K. J., Alektiar, K. M., Tew, W. P., Chi, D. S.,... Abu-Rustum, N. R. Expanding the indications for radical trachelectomy: a report on 29 patients with stage IB1 tumors measuring 2 to 4 centimeters. 23(6), 1092-1098.

Cervixcarcinoom - Stadium IB2, IIA2-IVA

Uitgangsvraag

Welke behandeling in stadium IB2, IIA2-IVA

Aanbeveling

De behandeling bestaat in de meeste gevallen uit chemo-radiatie; bestaande uit simultane combinatie radiotherapie en chemotherapie. In geval er een contraindicatie voor chemotherapie bestaat, is hyperthermie een alternatief voor chemotherapie.

Op basis van 5 gerandomiseerde trials werd in 1999 door de National Cancer Institute (NCA) een dringend advies gegeven om simultane combinatie van radiotherapie en chemotherapie te overwegen bij alle patiënten met cervixcarcinoom. In dit 2005 werden 24 trials betreffende 4921 patienten samengevat in een review (1). Geconcludeerd werd dat chemoradiatie de overleving en progressie-vrije overleving doet toenemen met respectievelijk 10% en 13%. Er werd gesuggereerd dat het effect van combinatie therapie groter was in trials met een hoger percentage patiënten met stadium I of II cervixcarcinoom. Chemoradiatie had een positief effect op lokaal recidief en mogelijk ook op afstand recidieven. Acute haematologische en gastrointestinale toxiciteit was significant groter in de chemoradiatie groep. Ook in een recenter review met een individuele patiënt-data meta-analyse, waarin 15 gerandomiseerde trails werden opgenomen voor verdere analyse, bleven deze conclusies gehandhaafd. Er was een significant voordeel van chemoradiatie op 5 jaars-overleving van 6%. Ook werden significant minder lokale en afstand recidieven gezien bij chemoradiatie, met verlenging van ziekte-vrij interval. Verder werd er een voordeel op overleving gezien van de combinatie radiotherapie en chemotherapie gevolgd door extra aanvullend chemotherapie. De waarde van toevoeging van extra chemotherapie dient echter in gerandomiseerde trials verder uitgezocht te worden (2). Radiotherapie: uit- en inwendige radiotherapie Techniek: het klinische doelvolumen bevat de cervicale tumor, gehele cervix, de uterus, de parametria, het proximale gedeelte van de vagina, de iliacale-, obturator- en presacrale lymfeklieren. Uitwendige radiotherapie bij voorkeur op basis van 3D-bestralingsplan. Bij stadium IIIA gehele vagina en tevens liesklieren. Bij pathologische klieren dient de bovengrens van het bestralingsveld ruim boven het hoogst aangedane klierstation te liggen, met uitzondering van aangedane para-aortale klieren. Voor het bepalen van het doelvolumen rekening houden met interne mobiliteit van het klinische doelvolumen en de omgevende organen: dosis: 45-50 Gy, 5 fracties per week in 5 weken. Planning middels CT planscan. Tevens inwendige radiotherapie/brachytherapie: HDR, PDR of LDR tot een dosisequivalent van minimaal 80 Gy in punt A (Manchester punt A en ICRU38), maar bij voorkeur volgens de GEC-ESTRO richtlijn voor 3D MRI guided brachy. Er dient rekening te worden gehouden met de bestralingstolerantie van de omgevende organen (ICRU richtlijn en GEC-ESTRO richtlijn) (3) (4) (3). De totale behandelingsduur bedraagt maximaal 7 weken. Chemotherapie Het meest gebruikte schema bestaat uit 5-6 kuren single agent cisplatine 40 mg/m² (in 250 ml 3% NaCl in 90-180 minuten i.v.) eens per week tijdens de radiotherapie. Alternatieve platinum- en non-platinum bevattende chemotherapieschema's lijken vergelijkbaar qua effectiviteit. Ook kan voor een 3-wekelijks schema cisplatine 50-70 mg/m² (in 1 L NaCl 0.9%) 2-4 kuren worden gekozen met een zelfde effectiviteit. Of er een plaats is voor neo-adjuvante chemotherapie (inductiechemotherapie voorafgaand aan chirurgie) is nog onderwerp van discussie en studie. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat met name bij bulky tumoren in de vroege stadia door pre-operatieve chemotherapie een overlevingsvoordeel behaald kan worden. Zie paragraaf neoadjuvante chemotherapie

hieronder. Hyperthermie Hyperthermie is een alternatief voor chemotherapie bij stadium IIB-IIIb-IVA tumoren en kan in overige gevallen overwogen worden, indien er een contra-indicatie bestaat voor chemotherapie. Tijdens uitwendige bestraling 1x/week diepe hyperthermie, totaal 5 sessies. Uit een Cochrane review (5) aangaande de effectiviteit van hyperthermie in combinatie met radiotherapie vergeleken met radiotherapie alleen bij patiënten met een locally advanced cervixcarcinoom, blijkt dat er geen harde conclusies te trekken zijn en dat het merendeel, i.e. driekwart, van de data betrekking heeft op patiënten met een FIGO stadium IIIb. Bij deze patiënten wordt een winst gevonden met betrekking tot lokale controle en overall survival in vergelijking tot radiotherapie alleen. Chirurgie Er blijven voorstanders voor radicale chirurgie van het stadium IB2 cervixcarcinoom, waarbij een aantal voordelen benadrukt worden:

- accurate staging
- verwijdering primaire tumor waarmee resttumor na radiotherapie voorkomen wordt
- preservatie ovariumfunctie premenopauzaal

Resectie van bulky klieren kan worden overwogen bij alle patiënten die primair curatief met (chemo) radiotherapie worden behandeld. Uit retrospectieve studies is naar voren gekomen dat er een betere locoregionale controle en mogelijk betere overleving kan worden bereikt door bulky klieren chirurgisch te verwijderen voor aanvang van de bestraling. Omtrent de definitie van de grootte van de te verwijderen bulky klier bestaat geen overeenstemming, sommigen geven aan 3 cm, anderen geven weer aan 2 cm (6) (7). Het meest rationeel is om die klieren te verwijderen die door de radiotherapeut niet meer gesteriliseerd kunnen worden zonder ernstige morbiditeit te veroorzaken. Neoadjuvante chemotherapie Neoadjuvante chemotherapie heeft mogelijk de potentie om het tumorvolume te reduceren en daardoor de operabiliteit te vergroten bij bulky cervixcarcinoom. Mogelijk heeft het ook voordeel op afstandsmetastasen (8). In 2001 werd in Europa en ook in Nederland een prospectieve fase III studie gestart (EORTC studie protocol 55994) waarbij op cisplatin gebaseerde neoadjuvante chemotherapie gevolgd door chirurgie gerandomiseerd wordt versus simultane combinatie radiotherapie en chemotherapie. Deze studie is nog gaande, resultaten zijn nog niet bekend. De werkgroep is van mening dat er nog onvoldoende bekend is over het gebruik van neo-adjuvante chemotherapie bij patiënten met cervixcarcinoom om hierover conclusies te formuleren. De toepassing hiervan wordt bij voorkeur in studieverband geadviseerd.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

De behandeling bestaat in de meeste gevallen uit chemo-radiatie; bestaande uit simultane combinatie radiotherapie en chemotherapie. In geval er een contra-indicatie voor chemotherapie bestaat, is hyperthermie een alternatief voor chemotherapie.

Op basis van 5 gerandomiseerde trials werd in 1999 door de National Cancer Institute (NCA) een dringend advies gegeven om simultane combinatie van radiotherapie en chemotherapie te overwegen bij alle patiënten met cervixcarcinoom. In dit 2005 werden 24 trials betreffende 4921 patiënten samengevat in een review (1). Geconcludeerd werd dat chemoradiatie de overleving en progressie-vrije overleving doet toenemen met respectievelijk 10% en 13%. Er werd gesuggereerd dat het effect van combinatie therapie

groter was in trials met een hoger percentage patiënten met stadium I of II cervixcarcinoom. Chemoradiatie had een positief effect op lokaal recidief en mogelijk ook op afstand recidieven. Acute haematologische en gastrointestinale toxiciteit was significant groter in de chemoradiatie groep. Ook in een recenter review met een individuele patiënt-data meta-analyse, waarin 15 gerandomiseerde trials werden opgenomen voor verdere analyse, bleven deze conclusies gehandhaafd. Er was een significant voordeel van chemoradiatie op 5 jaars-overleving van 6%. Ook werden significant minder lokale en afstand recidieven gezien bij chemoradiatie, met verlenging van ziekte-vrij interval. Verder werd er een voordeel op overleving gezien van de combinatie radiotherapie en chemotherapie gevolgd door extra aanvullend chemotherapie. De waarde van toevoeging van extra chemotherapie dient echter in gerandomiseerde trials verder uitgezocht te worden (2).

Radiotherapie: uit- en inwendige radiotherapie

Techniek: het klinische doelvolumen bevat de cervicale tumor, gehele cervix, de uterus, de parametria, het proximale gedeelte van de vagina, de iliacale-, obturator- en presacrale lymfeklieren.

Uitwendige radiotherapie bij voorkeur op basis van 3D-bestralingsplan. Bij stadium IIIA gehele vagina en tevens liesklieren. Bij pathologische klieren dient de bovengrens van het bestralingsveld ruim boven het hoogst aangedane klierstation te liggen, met uitzondering van aangedane para-aortale klieren.

Voor het bepalen van het doelvolumen rekening houden met interne mobiliteit van het klinische doelvolumen en de omgevende organen: dosis: 45-50 Gy, 5 fracties per week in 5 weken. Planning middels CT planscan. Tevens inwendige radiotherapie/brachytherapie: HDR, PDR of LDR tot een dosisequivalent van minimaal 80 Gy in punt A (Manchester punt A en ICRU38), maar bij voorkeur volgens de GEC-ESTRO richtlijn voor 3D MRI guided brachy. Er dient rekening te worden gehouden met de bestralingstolerantie van de omgevende organen (ICRU richtlijn en GEC-ESTRO richtlijn) (3) (4) (3). De totale behandelingsduur bedraagt maximaal 7 weken.

Chemotherapie

Het meest gebruikte schema bestaat uit 5-6 kuren single agent cisplatine 40 mg/m² (in 250 ml 3% NaCl in 90-180 minuten i.v.) eens per week tijdens de radiotherapie.

Alternatieve platinum- en non-platinum bevattende chemotherapieschema's lijken vergelijkbaar qua effectiviteit. Ook kan voor een 3-wekelijks schema cisplatine 50-70 mg/m² (in 1 L NaCl 0.9%) 2-4 kuren worden gekozen met een zelfde effectiviteit.

Of er een plaats is voor neo-adjuvante chemotherapie (inductiechemotherapie voorafgaand aan chirurgie) is nog onderwerp van discussie en studie. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat met name bij bulky tumoren in de vroege stadia door pre-operatieve chemotherapie een overlevingsvoordeel behaald kan worden. Zie paragraaf neoadjuvante chemotherapie hieronder.

Hyperthermie

Hyperthermie is een alternatief voor chemotherapie bij stadium IIB-IIIB-IVA tumoren en kan in overige gevallen overwogen worden, indien er een contra-indicatie bestaat voor chemotherapie. Tijdens uitwendige bestraling 1x/week diepe hyperthermie, totaal 5 sessies.

Uit een Cochrane review (5) aangaande de effectiviteit van hyperthermie in combinatie met radiotherapie vergeleken met radiotherapie alleen bij patiënten met een locally advanced cervixcarcinoom, blijkt dat er geen harde conclusies te trekken zijn en dat het merendeel, i.e. driekwart, van de data betrekking heeft op

patiënten met een FIGO stadium IIIB. Bij deze patiënten wordt een winst gevonden met betrekking tot lokale controle en overall survival in vergelijking tot radiotherapie alleen.

Chirurgie

Er blijven voorstanders voor radicale chirurgie van het stadium IB2 cervixcarcinoom, waarbij een aantal voordelen benadrukt worden:

- accurate staging
- verwijdering primaire tumor waarmee resttumor na radiotherapie voorkomen wordt
- preservatie ovariumfunctie premenopauzaal

Resectie van bulky klieren kan worden overwogen bij alle patiënten die primair curatief met (chemo) radiotherapie worden behandeld. Uit retrospectieve studies is naar voren gekomen dat er een betere locoregionale controle en mogelijk betere overleving kan worden bereikt door bulky klieren chirurgisch te verwijderen voor aanvang van de bestraling. Omtrent de definitie van de grootte van de te verwijderen bulky klier bestaat geen overeenstemming, sommigen geven aan 3 cm, anderen geven weer aan 2 cm (6) (7). Het meest rationeel is om die klieren te verwijderen die door de radiotherapeut niet meer gesteriliseerd kunnen worden zonder ernstige morbiditeit te veroorzaken.

Neoadjuvante chemotherapie

Neoadjuvante chemotherapie heeft mogelijk de potentie om het tumorvolume te reduceren en daardoor de operabiliteit te vergroten bij bulky cervixcarcinoom. Mogelijk heeft het ook voordeel op afstandsmetastasen (8). In 2001 werd in Europa en ook in Nederland een prospectieve fase III studie gestart (EORTC studie protocol 55994) waarbij op cisplatin gebaseerde neoadjuvante chemotherapie gevolgd door chirurgie gerandomiseerd wordt versus simultane combinatie radiotherapie en chemotherapie. Deze studie is nog gaande, resultaten zijn nog niet bekend.

De werkgroep is van mening dat er nog onvoldoende bekend is over het gebruik van neo-adjuvante chemotherapie bij patiënten met cervixcarcinoom om hierover conclusies te formuleren. De toepassing hiervan wordt bij voorkeur in studieverband geadviseerd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- 1 - Green, J., J. Kirwan, et al. (2005). "Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix." Cochrane Database Syst Rev(3): CD002225.
- 2 - Vale, C. L., J. F. Tierney, et al. (2010). "Substantial improvement in UK cervical cancer survival with chemoradiotherapy: results of a Royal College of Radiologists' audit." Clin Oncol (R Coll Radiol) 22(7): 590-601.
- 3 - Haie-Meder, C., R. Potter, et al. (2005). "Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI

assessment of GTV and CTV." Radiother Oncol 74(3): 235-245.

4 - Potter, R., C. Haie-Meder, et al. (2006). "Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology." Radiother Oncol 78(1): 67-77.

5 - Lutgens, L., J. van der Zee, et al. (2010). "Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervical carcinoma." Cochrane Database Syst Rev(1): CD006377.

6 - Hacker, N. F., G. V. Wain, et al. (1995). "Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma." Int J Gynecol Cancer 5(4): 250-256.

7 - Kupets, R., G. M. Thomas, et al. (2002). "Is there a role for pelvic lymph node debulking in advanced cervical cancer?" Gynecol Oncol 87(2): 163-170.

8 - Sardi, S., Giaroli, Bermúdez, Ferreira, Soderini, Snaidas, Guardado, Anchezar, Contreras Ortiz and Di Paola (1998). "Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB: a randomized controlled trial." International Journal of Gynecological Cancer(8): 441-450.

Cervixcarcinoom - Stadium IVB

Uitgangsvraag

Welke behandeling in stadium IVB?

Aanbeveling

Individualisatie van palliatieve behandeling (zie hoofdstuk Diagnostiek en behandeling, metastasen op afstand)

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Individualisatie van palliatieve behandeling (zie hoofdstuk Diagnostiek en behandeling, metastasen op afstand).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Cervixcarcinoom - Fertiliteitsparende behandeling

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van fertiliteitsparende behandeling bij patiënten met cervixcarcinoom?

Aanbeveling

Aanbevelingen Conisatie

Er dient een conisatie uitgevoerd te worden bij patiënten met stadium IA1 cervixcarcinoom zonder vaso-invasie en met wens tot behoud van fertiliteit. Voorwaarde is dat de snijranden goed beoordeelbaar en tumorvrij zijn om er zeker van te zijn dat het een stadium IA1 betreft.

De werkgroep is van mening dat bij vrouwen met stadium IA1 cervixcarcinoom zonder vaso-invasie en met wens tot behoud van fertiliteit het uitvoeren van een "conusvormige" liexcisie (LLETZ) kan worden overwogen, mits de snijvlakken tumorvrij en goed beoordeelbaar zijn en de laesie bij voorkeur in 1 preparaat/lis wordt gevat (in verband met adequate beoordeling van de grootte van de laesie). Revisie van het pathologisch preparaat in een centrum waar behandeling van cervixcarcinoom plaatsvindt wordt aanbevolen.

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een FIGO stadium IA1 cervixcarcinoom met vaso-invasie (zelden voorkomend) die fertiliteitsparend behandeld willen worden, het onduidelijk is welke consequenties hieraan verbonden moeten worden bij dit tumor stadium. Zeer waarschijnlijk kan ook hier volstaan worden met een conisatie, maar over of hier wel of niet een lymfadenectomie aan moet worden toegevoegd is onvoldoende literatuur beschikbaar.

De werkgroep is van mening dat bij vrouwen met stadium IA2 zonder vaso-invasie die fertiliteitsparend behandeld willen worden, een conisatie aangeboden kan worden zonder pelviene lymfadenectomie. Het risico op parametriuminfiltratie en lymfekliermetastasen is in dergelijke gevallen zeer laag.

Aanbevelingen conisatie, eenvoudige of radicale trachelectomie met pelviene lymfeklierdissectie

De werkgroep is van mening dat bij een patiënt met stadium IA2 cervixcarcinoom met vaso-invasie en wens tot behoud van de fertiliteit er geen bewijs is of een conisatie, eenvoudige trachelectomie of radicale trachelectomie de voorkeur heeft. Er dient daarbij in ieder geval een pelviene lymfadenectomie te worden verricht in verband met de reële kans op lymfekliermetastasen.

De werkgroep is van mening dat er voor kan worden gekozen om eerst de pelviene lymfadenectomie te verrichten (laparoscopisch of per laparotomie) en in de tweede instantie (bij negatieve klieren, aansluitend of in tweede ingreep) een minder radicale ingreep aan de cervix uit te voeren, dus conisatie of eenvoudige trachelectomie in plaats van een radicale trachelectomie.

De werkgroep is van mening dat bij een patiënt met stadium IB1 cervixcarcinoom kleiner dan 2 cm tumorgrootte en wens tot behoud van de fertiliteit een radicale trachelectomie met pelviene lymfeklierdissectie de voorkeur heeft boven een conisatie of eenvoudige trachelectomie met pelviene

lymfeklierdissectie. (Zie paragraaf trachelectomie). Echter in die gevallen waarbij de lymfeklieren tumornegatief zijn, is het risico op parametriuminfiltratie zeer gering.

De werkgroep is van mening dat er nog onvoldoende literatuur is om een verschil in uitkomst wat betreft complicaties en zwangerschapspercentage tussen een radicale vaginale of radicale abdominale trachelectomie te kunnen vaststellen dan wel uitsluiten.

De werkgroep is van mening dat een radicale trachelectomie in een gespecialiseerd centrum dient plaats te vinden.

Aanbevelingen neo-adjuvante therapie

De werkgroep is van mening dat er nog onvoldoende bekend is over het gebruik van neo-adjuvante chemotherapie bij patienten met een vroeg stadium cervixcarcinoom en wens tot behoud van de fertiliteit om hierover aanbevelingen te formuleren. De toepassing hiervan heeft een experimenteel karakter en dient geïndividualiseerd te worden.

Overwegingen

Overige overwegingen conisatie

Conisatie heeft een laag risico op complicaties en is een eenvoudige behandeling (veiligheid). Conisatie is een snelle, weinig belastende behandeling voor de patiënt waarbij de fertiliteitskans behouden blijft (patiëntenperspectief). De behandeling kan door iedere gynaecoloog worden uitgevoerd (professioneel perspectief). De behandeling kan in ieder ziekenhuis worden uitgevoerd (organisatie). De behandeling is goedkoop (kosteneffectiviteit) waardoor deze kostenbesparend werkt (maatschappij). De SIGN richtlijn beschrijft verder dat het diagnostiseren en meten van vroeg adenocarcinoom en squamous cell carcinoom zou moeten worden gedaan door een gespecialiseerd gynaecologisch patholoog (professioneel perspectief). Deze mening wordt ondersteund door de richtlijnwerkgroep.

Overige overwegingen conisatie met pelviene lymfeklierdissectie

Deze behandeling heeft een laag recidiefpercentage in een goed geselecteerde patiëntengroep en is hiermee veilig en een minder radicale ingreep voor de patiënte dan een radicale trachelectomie (veiligheid). De patiënte behoudt fertiliteitskans maar deze behandeling heeft wel meer bijwerkingen dan conisatie alleen, maar mogelijk minder complicaties in vergelijking met een radicale trachelectomie (patiëntenperspectief). Eventueel kan er wel voor worden gekozen om eerst de pelviene lymfadenectomie te verrichten en in de tweede instantie (bij negatieve klieren) een ingreep aan de cervix uit te voeren (conisatie). Niet iedere gynaecoloog kan deze behandeling uitvoeren (professioneel perspectief) waardoor centralisatie van de behandeling dient plaats te vinden (organisatie). De behandeling is duurder dan conisatie alleen (kosteneffectiviteit).

Overige overwegingen trachelectomie versus radicale hysterectomie

De radicale trachelectomie en radicale hysterectomie zijn beide veilige technieken (veiligheid) met waarschijnlijk vergelijkbare kosten (geen vergelijkbare studies verricht) (kosteneffectiviteit). De radicale trachelectomie is een fertiliteitsparende behandeling die invasiever (grotere operatie) is dan een conisatie en met meer complicaties (ongewenste infertiliteit, vroeggeboorte, stenose van het ostium) gepaard gaat in

vergelijking met een conisatie (patiëntenperspectief). Er kan eventueel voor worden gekozen om eerst de pelviene lymfadenectomie te verrichten en in de tweede instantie (bij negatieve klieren) een ingreep aan de cervix uit te voeren (radicale trachelectomie). Een radicale hysterectomie is gecentraliseerd in alle oncologische centra, terwijl een radicale trachelectomie alleen in bepaalde oncologische centra plaatsvindt (organisatie). Verder dient opgemerkt te worden dat er in de literatuur geen duidelijke leeftijdsgrens voor een trachelectomie wordt aangegeven (patiëntenperspectief).

Overige overwegingen radicale vaginale trachelectomie versus radicale abdominale trachelectomie

De vaginale en abdominale radicale trachelectomie hebben vergelijkbare uitkomsten qua prognose en morbiditeit (veiligheid). De patiënte heeft de mogelijkheid om een individuele keuze te maken voor één van beide technieken (patiëntenperspectief). De gynaecoloog heeft een eigen voorkeur (professioneel perspectief). Er is geen zicht op het verschil in kosten (kosteneffectiviteit). Voor beide technieken is centralisatie nodig (organisatie).

Overige overwegingen neo-adjuvante therapie

Neo-adjuvante chemotherapie heeft een experimenteel karakter waarvan de invloed op de fertiliteit nog onbekend is. Zie [richtlijn](#) Behoud ovariële functie na kankerbehandeling en de [richtlijn](#) cryopreservatie van ovariumweefsel.

Onderbouwing

Conclusies

Conisatie en eenvoudige trachelectomie

Het is aannemelijk dat het recidiefpercentage bij patiënten met cervixcarcinoom FIGO-stadium IA1 zonder vaso-invasie die worden behandeld met alleen een primaire conisatie (met vrije snijranden) laag is.

Niveau 2: Bisseling et al. 2007 (5) (B); Kim et al. 2010 (6) (B); Lee et al. 2009 (7) (B), Yahata et al. 2010 (8) (B), Reynolds et al. 2010 (9) (B)

De werkgroep is van mening dat in geval van stadium IA1 er zelden sprake zal zijn van vaso-invasieve groei.

Niveau 4: Mening van de werkgroep

Conclusies conisatie versus eenvoudige en radicale trachelectomie

Het is aannemelijk dat bij cervixcarcinoom stadium IA2 en IB1 met een tumordiameter kleiner dan 2cm, minder dan 10mm invasiediepte en negatieve pelviene lymfeklieren het overall risico van parametrium invasie zeer laag is. Zeker in geval er geen vaso-invasie is, is het risico op parametriuminfiltratie in deze geselecteerde groep zeer laag (<1%).

Niveau 2: Stegeman et al. 2007 (10); Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008) (1) (B).

Er is nog onvoldoende bewijs of bij patiënten met een vroeg stadium cervixcarcinoom (stadium IA2 met vaso-invasie of IB1 kleiner dan 2 cm) die fertiliteitsparend behandeld willen worden het uitvoeren van alleen een conisatie of eenvoudige trachelectomie met pelviene lymfadenectomie een vergelijkbare prognose geeft als een radicale trachelectomie met pelviene lymfadenectomie.

Niveau 4: Mening van de werkgroep

Conclusies radicale trachelectomie versus radicale hysterectomie

Het is aannemelijk dat patiënten met cervixcarcinoom stadium IA1 (met vaso-invasie), IA2 en IB1 met een tumorgrootte ≤ 2 cm die een radicale trachelectomie met pelviene lymfeklierdissectie ondergaan geen hoger recidiefpercentage hebben in vergelijking met een radicale hysterectomie met pelviene lymfeklierdissectie.

Niveau 2: Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008 (C); Hertel et al. 2006 (11) (C); Beiner et al. 2008 (12) (B); Shepherd 2006 (13) (C); Kim et al. 2011 (14); Kim et al. 2011 (15) (C); Park et al. (16) (C); Marchiole et al. 2007 (17) (B); Plante et al. 2011 (18) (C); Nishio et al. 2009 (19) (C); Li et al. 2011 (20)

Er zijn aanwijzingen dat er bij een tumorgrootte van >2 cm een grotere kans is op een recidief na een radicale trachelectomie dan bij patiënten waarbij de tumor niet groter is dan 2cm.

Het is echter onbekend of het recidiefpercentage na een radicale trachelectomie hoger is dan na een radicale hysterectomie voor een vergelijkbare patiëntengroep met vergelijkbare risicofactoren (tumorgrootte, lymfekliermetastasen, vaso-invasie, invasiediepte).

Niveau 3: Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008 (C); Marchiole, Benchaib et al. 2007 (17) (B); Plante et al. 2011 (18) (C); Nishio et al. 2009 (19) (C); Li et al. 2011 (20) (C)

Conclusies radicale vaginale trachelectomie versus radicale abdominale trachelectomie

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende literatuur is om een verschil in uitkomst wat betreft complicaties en zwangerschapspercentage tussen een radicale vaginale of radicale abdominale trachelectomie te kunnen vaststellen dan wel uitsluiten.

Niveau 4: Mening van de werkgroep

Conclusies neo-adjuvante therapie

De werkgroep is van mening dat er nog onvoldoende bekend is over het gebruik van neo-adjuvante chemotherapie bij patiënten met vroeg stadium cervixcarcinoom en wens tot behoud van de fertiliteit om hierover conclusies te formuleren.

Niveau 4: Mening van de werkgroep

Samenvatting literatuur

Bij de beantwoording van de vraag over de plaats van fertiliteitsparende behandeling bij patiënten met cervixcarcinoom is uitgegaan van de SIGN-richtlijn voor de literatuur tot aan 2005 (1). Daarnaast is een literatuuronderzoek gedaan vanaf 2005. Daarbij werden drie beschrijvende reviews, waarin casestudies en retrospectief vergelijkende studies aan de orde komen, gebruikt voor het controleren van referenties (2) (3) (4).

In de SIGN richtlijn en met het literatuuronderzoek vanaf 2005 werden geen RCT's gevonden die fertiliteitsparende chirurgie met radicale hysterectomie vergeleken. Een dergelijke RCT lijkt niet uitvoerbaar vanwege de ethische kwesties rondom de werving van vrouwelijke proefpersonen die vruchtbaar wensen te blijven, en de grote steekproefomvang die nodig zou zijn (4). Het bleek al even moeilijk om RCT's te vinden, gericht op de vergelijking van verschillende vormen van fertiliteitsparende chirurgie. Eén review combineerde casestudies door het aantal recidieven en overlijdensgevallen te delen door het aantal proefpersonen (2). De validiteit van deze procedure is echter twijfelachtig, vanwege grote verschillen in follow-up tijd tussen proefpersonen, en in de gemiddelde follow-up tijd tussen studies. Daarom werd ook gezocht naar

vergelijkende observationele studies en naar case studies met meer dan 50 proefpersonen, gepubliceerd sinds 2005.

De conclusies van de SIGN-richtlijn in combinatie met de meest recente literatuur leiden tot de aanbevelingen in dit hoofdstuk.

De aanbevelingen betreffen 4 fertiliteitsparende behandelopties bij het vroegstadium cervixcarcinoom (stadium IA1, IA2, IB1):

1. Conisatie (koud mes conisatie, LLETZ, of laserconisatie)
2. Conisatie met pelviene lymfeklier dissectie (per laparotomie of laparoscopisch)
3. Radicale trachelectomie (vaginaal of abdominaal) met pelviene lymfeklierdissectie (laparoscopisch of per laparotomie)
4. Eenvoudige (simpele) trachelectomie met pelviene lymfeklierdissectie (per laparotomie of laparoscopisch)

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2008). "Management of cervical cancer. A national clinical guideline SIGN". Edinburgh, SIGN.
- 2 - Gien, L. T. and A. Covens (2010). "Fertility-sparing options for early stage cervical cancer." Gynecol Oncol 117(2): 350-357
- 3 - Rob, L., M. Pluta, et al. (2010). "Advances in fertility-sparing surgery for cervical cancer." Expert Rev Anticancer Ther 10(7): 1101-1114.
- 4 - Rob, L., P. Skapa, et al. (2011). "Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer." Lancet Oncol 12(2): 192-200.
- 5 - Bisseling, K. C. H. M., R. L. M. Bekkers, et al. (2007). "Treatment of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: a retrospective study and review of the literature." Gynecol Oncol 107(3): 424-430.
- 6 - Kim, W. Y., S.-J. Chang, et al. (2010). "Conservative management of stage IA1 squamous cell carcinoma of the cervix with positive resection margins after conization." Int J Gynaecol Obstet 109(2): 110-112.
- 7 - Lee, S. W., Y. M. Kim, et al. (2009). "The efficacy of conservative management after conization in patients with stage IA1 microinvasive cervical carcinoma." Acta Obstet Gynecol Scand 88(2): 209-215.
- 8 - Yahata, T., K. Nishino, et al. (2010). "Conservative treatment of stage IA1 adenocarcinoma of the uterine cervix with a long-term follow-up." Int J Gynecol Cancer 20(6): 1063-1066.
- 9 - Reynolds, E. A., K. Tierney, et al. (2010). "Analysis of outcomes of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix by treatment type." Obstet Gynecol 116(5): 1150-1157.
- 10 - Stegeman, M., M. Louwen, et al. (2007). "The incidence of parametrial tumor involvement in select patients with early cervix cancer is too low to justify parametrectomy." Gynecol Oncol 105(2): 475-480.
- 11 - Hertel, H., C. Kohler, et al. (2006). "Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer." Gynecol Oncol 103(2): 506-511.
- 12 - Beiner, M. E., J. Hauspy, et al. (2008). "Radical vaginal trachelectomy vs. radical hysterectomy for small early stage cervical cancer: A matched case-control study." Gynecol. Oncol. 110(2): 168-171.

- 13 - Shepherd, J. H., C. Spencer, et al. (2006). "Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer-cumulative pregnancy rate in a series of 123 women." BJOG 113(6): 719-724.
- 14 - Kim, C., N. Abu-Rustum, et al. (2011). "Oncologic outcomes of radical trachelectomy at a single institution." *Gynecol. Oncol.* 120: S110.
- 15 - Kim, W. Y., S. J. Chang, et al. (2011). "Treatment patterns and outcomes in bulky stage IB2 cervical cancer patients: A single institution's experience over 14 years." Gynecol. Obstet. Invest. 71(1): 19-23.
- 16 - Park, J. Y., D. Y. Kim, et al. "Outcomes after radical hysterectomy according to tumor size divided by 2-cm interval in patients with early cervical cancer." Ann Oncol 22(1): 59-67.
- 17 - Marchiole, P., M. Benchaib, et al. (2007). "Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): A comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH)." Gynecol. Oncol. 106(1): 132-141.
- 18 - Plante, M., J. Gregoire, et al. (2011). "The vaginal radical trachelectomy: An update of a series of 125 cases and 106 pregnancies." Gynecol. Oncol. 120: S29.
- 19 - Nishio, H., T. Fujii, et al. (2009). "Abdominal radical trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer in a series of 61 women." Gynecol Oncol 115(1): 51-55.
- 20 - Li, J., Z. Li, et al. (2011). "Radical abdominal trachelectomy for cervical malignancies: Surgical, oncological and fertility outcomes in 62 patients." Gynecol. Oncol.

Cervixcarcinoom - Conisatie

Uitgangsvraag

Conisatie bij fertiliteitssparende behandeling?

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

De volgende tekst is een vertaling van de SIGN richtlijn over studies gepubliceerd voor 2005:

Conisatie met het chirurgische 'koude mes' of LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone=grote lus excisie van de transformatiezone) is een adequate behandeling voor vrouwen met stadium IA1 cervixcarcinoom die fertiliteitssparend behandeld willen worden. Als vaso-invasie aanwezig is, moet een pelviene lymfeklierdissectie overwogen worden (1).

De Nederlandse richtlijnwerkgroep merkt hierbij op dat deze aanbeveling in de SIGN richtlijn is gebaseerd op literatuur gepubliceerd voor 2005 waarbij niet altijd dezelfde definitie van stadium IA1 werd gehanteerd als momenteel gangbaar in Nederland.

Eén studie rapporteerde dat vrouwen met cervixcarcinoom met een tumordiameter ≤ 2 cm en minder dan 10mm invasiediepte een laag risico op parametriuminvase hebben. Van de 103 patiënten (FIGO stadium IA-IB1 en een tumorgrootte kleiner dan 2 cm) die in deze studie waren behandeld met radicale hysterectomie en pelviene lymfeklierdissectie, hadden slechts 2 patiënten (1,94%) parametriuminvase. Deze 2 patiënten hadden cervixcarcinoom FIGO stadium IB1, negatieve pelviene lymfeklieren en wel vaso-invasie (2).

Deze studie gaf ook een overzicht van de literatuur van 696 patiënten met FIGO stadium IA of IB, behandeld met radicale hysterectomie en pelviene lymfeklierdissectie. Selectie criteria waren tumor < 2 cm, invasiediepte < 10 mm en negatieve pelviene lymfeklieren. Slechts drie patiënten (0,43%) hadden parametriuminvase. De aanwezigheid van vaso-invasie was onduidelijk. Deze studie concludeerde dat voor tumoren met een tumordiameter kleiner dan 2 cm, minder dan 10mm invasiediepte, negatieve pelviene lymfeklieren en geen vaso-invasie, het overall risico van parametrium invase 0,63% is (2).

SIGN suggereert op basis van extrapolatie van bovenstaande onderzoeksresultaten dat koude mes conisatie met pelviene lymfeklierdissectie of LLETZ met pelviene lymfeklierdissectie ook een adequate behandeling is voor vrouwen met FIGO stadium IA2 en microscopisch IB1 cervixcarcinoom zonder vaso-invasie, in plaats van radicale trachelectomie met pelviene lymfeklierdissectie (3) (4) (2). Microscopisch IB1 cervixcarcinoom is een term die niet in Nederland maar soms wel in de literatuur wordt gebruikt.

Op basis van bovenstaande literatuur geeft de SIGN richtlijn de aanbeveling dat bij vrouwen met een vroeg stadium cervixcarcinoom zonder vaso-invasie (FIGO IA2 en microscopisch IB1) die fertiliteitssparend behandeld willen worden, conisatie met het chirurgische koude mes of LLETZ in combinatie met pelviene lymfadenectomie aangeboden kan worden.

Er is onvoldoende bewijs om koude mes conisatie of LLETZ gecombineerd met pelviene lymfeklierdissectie aan te bevelen wanneer vaso-invasie aanwezig is. De SIGN richtlijnwerkgroep is van mening dat vrouwen met vroeg stadium cervixcarcinoom (FIGO stadium IA2 en microscopisch IB1) en vaso-invasie die fertiliteitssparend behandeld willen worden een verhoogd risico hebben op een lokaal recidief en dat deze behandeling moet

worden geïndividualiseerd.

Aanvullende consensus based literatuurbespreking

In een review van Arbyn uit 2008 werd geconcludeerd dat vrouwen die een LLETZ hadden ondergaan voor behandeling van CIN een niet significant (1%) verhoogd risico hadden op perinatale mortaliteit, een niet significant verhoogd risico op ernstige vroeggeboorte (1%) onder de 28/30 weken amenorrhoeëduur, een niet significant verhoogd risico op geboortegewicht < 2000 gram (4,3%), maar alleen een significant verhoogd risico op vroeggeboorte voor de 32 tot 34 weken amenorrhoeëduur (2%). Bij conisatie was het risico op perinatale mortaliteit (2,2%), vroeggeboorte < 32/34 weken (4,6%), vroeggeboorte < 28/30 weken (2,5%) en geboortegewicht < 2000 gram (9,6%) wel allemaal significant verhoogd in vergelijking met een controlegroep die deze behandeling niet eerder had ondergaan (5).

Primaire studies gepubliceerd vanaf 2005

Met het literatuuronderzoek vanaf 2005 werden 5 retrospectieve cohortstudies gevonden waarin conisatie met hysterectomie werd vergeleken. De conclusies van deze studies sluiten aan bij de aanbevelingen van SIGN richtlijn.

De proefpersonen die aan deze studies deelnamen, waren voornamelijk patiënten met FIGO-stadium IA1 (n=393 in totaal, waarvan 123 patiënten een conisatie ondergingen, 209 patiënten simpele hysterectomie en 61 patiënten radicale hysterectomie) (6) (7) (8) (9) (10) (11). Bisseling et al. lieten ook 9 patiënten met stadium IA2 deelnemen (2 conisatie, geen recidief) (6), terwijl Reynolds et al. 14 patiënten met stadium IA2 lieten deelnemen (1 conisatie, geen recidief) (10). Alle studies hadden methodologische tekortkomingen, vooral wat betreft de vergelijkbaarheid van de controlegroep en het statistische onderscheidingsvermogen. De gemiddelde follow-up varieerde van 34 tot 80 maanden. De validiteit van deze cohortstudies is daarom vergelijkbaar met die van casestudies.

Bij geen van deze studies werden recidieven waargenomen in de controlegroep. Vier van deze studies rapporteerden het ontbreken van recidieven tijdens de follow-up periode bij zowel primaire conisatie als hysterectomie (6) (7) (10) (11). Alleen Kim et al. maakten melding van 10% (n=7) recidieven in de conisatiegroep (n=68, stadium IA1). Bij al deze patiënten met recidief was sprake van een positief snijvlak bij primaire conisatie (9).

De richtlijnwerkgroep merkt echter op dat volgens de FIGO definitie het stadium pas bepaald kan worden als de snijranden van de conus vrij zijn. Dit betekent dat het in deze studie onzeker is of er inderdaad sprake was van stadium IA1.

Zes van deze patiënten werden vervolgens met succes behandeld middels herhaalde conisatie of middels hysterectomie zonder ovariëctomie. Eén patiënt (stadium IA1) die gedurende 6 jaar niet beschikbaar was voor follow-up, werd met chemotherapie behandeld wegens progressie van de ziekte.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Mota, F. (2003). "Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities." Acta Obstet Gynecol Scand 82(6): 505-509.
- 2 - Stegeman, M., M. Louwen, et al. (2007). "The incidence of parametrial tumor involvement in select patients with early cervix cancer is too low to justify parametrectomy." Gynecol Oncol 105(2): 475-480.
- 3 - Koliopoulos, G., A. Sotiriadis, et al. (2004). "Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility." Gynecol Oncol 93(2): 469-473.
- 4 - Naik, R., P. Cross, et al. (2007). "Conservative surgical management of small-volume stage IB1 cervical cancer." BJOG 114(8): 958-963.
- 5 - Arbyn, M., M. Kyrgiou, et al. (2008). "Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis." BMJ 337: a1284.
- 6 - Bisseling, K. C. H. M., R. L. M. Bekkers, et al. (2007). "Treatment of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: a retrospective study and review of the literature." Gynecol Oncol 107(3): 424-430.
- 7 - Lee, S. W., Y. M. Kim, et al. (2009). "The efficacy of conservative management after conization in patients with stage IA1 microinvasive cervical carcinoma." Acta Obstet Gynecol Scand 88(2): 209-215.
- 8 - Hefler, L. A., S. Polterauer, et al. (2010). "Repeat surgery in patients with cervical cancer stage FIGO IA1: a series of 156 cases and a review of the literature." Anticancer Res 30(2): 565-568.
- 9 - Kim, W. Y., S.-J. Chang, et al. (2010). "Conservative management of stage IA1 squamous cell carcinoma of the cervix with positive resection margins after conization." Int J Gynaecol Obstet 109(2): 110-112.
- 10 - Reynolds, E. A., K. Tierney, et al. (2010). "Analysis of outcomes of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix by treatment type." Obstet Gynecol 116(5): 1150-1157.
- 11 - Yahata, T., K. Nishino, et al. (2010). "Conservative treatment of stage IA1 adenocarcinoma of the uterine cervix with a long-term follow-up." Int J Gynecol Cancer 20(6): 1063-1066.

Cervixcarcinoom - Radicale trachelectomie

Uitgangsvraag

Radicale trachelectomie bij fertiliteitssparende behandeling?

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Informatie uit SIGN richtlijn over studies gepubliceerd voor 2005:

De SIGN richtlijn beschrijft het volgende over de radicale trachelectomie refererend aan studies gepubliceerd voor 2005 (1).

Bij vrouwen die fertiliteitssparend behandeld willen worden, is een radicale trachelectomie een alternatief voor (radicale) hysterectomie. Dit bestaat uit een vaginale resectie van de cervix (opmerking werkgroep: ook abdominale benadering is mogelijk), het bovenste 1-2 cm van de vaginale manchets en het mediale deel van de cardinale en uterosacrale ligamenten. De cervix wordt doorgesneden bij het onderste uterine segment en er wordt een profylactische cerclage geplaatst tijdens de operatie.

Een radicale trachelectomie blijkt de kans op een recidief niet te vergroten, indien de tumordiameter niet groter is dan 2 cm en er geen sprake is van vaso-invasie (LVSI) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9). Een radicale trachelectomie moet gecombineerd worden met een pelviene lymfeklierdissectie bij cervixcarcinoom stadium IA2 en IB1 (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9).

De veiligheid van een radicale trachelectomie bij vrouwen met een tumordiameter groter dan 2 cm is onduidelijk, omdat de meerderheid van de gerapporteerde radicale trachelectomieën zijn verricht bij vrouwen met een tumordiameter kleiner dan 2 cm.

Een prospectieve multicenter studie waarin een radicale vaginale trachelectomie werd gecombineerd met een laparoscopische pelviene lymfeklierdissectie rapporteerde 3 recidieven bij 100 behandelde patiënten (FIGO stadium IA1, IA2 en IB1). De mediane follow-up tijd was 29 maanden (10).

Een meta-analyse van 346 patiënten met een vroeg stadium cervixcarcinoom behandeld met een radicale trachelectomie rapporteerde een recidiefpercentage van 4,1% (13 patiënten) bij een mediane follow-up tijd van 44 maanden (11). In deze meta-analyse rapporteerde één studie 2 patiënten met een recidief; beide patiënten hadden een tumorgrootte > 2cm. Het risico op recidief kwam significant vaker voor bij tumorgrootte > 2cm in vergelijking met laesies ≤ 2cm ($p=0.03$). In de studie met 4 recidieven was het risico op recidief ook significant vaker bij een tumorgrootte > 2 cm ($p=0.02$). Van de studie met 7 recidieven konden deze data niet worden achterhaald.

Na een radicale trachelectomie wordt een meerderheid van de vrouwen spontaan zwanger en bevalt à term (>37 weken zwangerschap) (6) (8) (9). Het aantal miskramen in het eerste en tweede trimester is vergelijkbaar met het aantal in de algemene populatie (9).

In een studie van obstetrische resultaten na een radicale trachelectomie, vieldoeg 72% van de patiënten de zwangerschap tot in het derde trimester (9). Van deze patiënten beviel de meerderheid van de patiënten

(78%) à term. Het aantal vroeggeboortes was iets hoger dan in de algemene populatie (16% in vergelijking met 12%) (9). In een andere studie (n=123) streefden 63 vrouwen na een radicale trachelectomie een zwangerschap na. Er waren 28 levendgeborenen bij 19 vrouwen (12). In alle studies vond de bevalling meestal plaats door middel van een sectio caesarea (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (12).

Op basis van bovenstaande literatuur geeft de SIGN richtlijn de aanbeveling dat vrouwen die een voorkeur hebben voor een fertiliteitsparende behandeling een radicale trachelectomie en een pelviene lymfeklierdissectie zou moeten worden aangeboden, indien de tumordiameter kleiner is dan 2 cm en er geen sprake is van vaso-invasie (1).

Primaire studies gepubliceerd vanaf 2005

Hieronder wordt de literatuur besproken vanaf 2005 onderverdeeld in vaginale en abdominale radicale trachelectomie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2008). "Management of cervical cancer. A national clinical guideline SIGN". Edinburgh, SIGN.
- 2 - Suprasert, P., J. Srisomboon, et al. "Twelve years experience with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer." J Obstet Gynaecol 30(3): 294-298.
- 3 - Covens, A., P. Shaw, et al. (1999). "Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patients with stage IA-B carcinoma of the cervix?" Cancer 86(11): 2273-2279.
- 4 - Dargent, D., X. Martin, et al. (2000). "Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients." Cancer 88(8): 1877-1882.
- 5 - McHale, M. T., T. D. Le, et al. (2001). "Fertility sparing treatment for in situ and early invasive adenocarcinoma of the cervix." Obstet Gynecol 98(5 Pt 1): 726-731.
- 6 - Kwon, J. S. and A. M. Case (2002). "Effects of cancer treatment on reproduction and fertility." J Obstet Gynaecol Can 24(8): 619-627.
- 7 - Bernardini, M., J. Barrett, et al. (2003). "Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy." Am J Obstet Gynecol 189(5): 1378-1382.
- 8 - Koliopoulos, G., A. Sotiriadis, et al. (2004). "Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility." Gynecol Oncol 93(2): 469-473.
- 9 - Plante, M., M. C. Renaud, et al. (2005). "Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature." Gynecol Oncol 98(1): 3-10.
- 10 - Hertel, H., C. Kohler, et al. (2006). "Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer." Gynecol Oncol 103(2): 506-511.
- 11 - Plante, M., M. C. Renaud, et al. (2004). "Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of the literature." Gynecol Oncol 94(3): 614-623.
- 12 - Shepherd, J. H., C. Spencer, et al. (2006). "Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer-cumulative pregnancy rate in a series of 123 women." BJOG 113(6): 719-724.

Cervixcarcinoom - Vaginale radicale trachelectomie

Uitgangsvraag

Vaginale radicale trachelectomie bij fertiliteitsparende behandeling?

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Twee gecontroleerde studies vergeleken LAVRT (Laparoscopic-Assisted Vaginal Radical Trachelectomy: vaginale radicale trachelectomie met laparoscopie) met LAVRH (Laparoscopic-Assisted Vaginal Radical Hysterectomy: vaginale radicale hysterectomie met laparoscopie). Marchiole et al. publiceerden een studie die LAVRT (n=118) met LAVRH (n=139) vergeleek bij patiënten met cervixcarcinoom FIGO-stadium I-IIA (1). De mediane follow-up duur was 95 maanden (range 31-234). Bij LAVRT werd 7 maal (5,2%) een recidief geconstateerd en bij LAVRH 9 maal (6,5%). Wat betreft de peroperatieve (2,5% bij LAVRT en 5,8% bij LAVRH, p=ns) en postoperatieve complicaties (21,2% bij LAVRT en 19,4% bij LAVRH, p=ns) ontlieden de beide behandelingsmethoden elkaar niet veel. Op de recidiefvrije overleving werd Cox-regressie toegepast voor de volgende risicofactoren: tumorgrootte, lymfeklierstatus, LVSI, histologie, leeftijd en operatietype. Deze statistische bewerking leidde niet tot andere conclusies, maar meer informatie werd hierover niet verstrekt. In een retrospectieve cohortstudie selecteerde Beiner et al. 90 LAVRT-patiënten en 90 LAVRH-patiënten die overeenkwamen in leeftijd (± 5 jaar) tumorgrootte (± 1 mm), histologie, stadium, dieptegroei (± 1 mm), aanwezigheid van vaso-invasie, en aanvullende radiotherapie (2). De selectiecriteria waren: patiënten met cervixcarcinoom met een duidelijke voorkeur voor een fertiliteitsparende behandeling, een tumorgrootte van ≤ 2 cm, geen micro-invasief carcinoom volgens de definitie van de Society of Gynecologic Oncologists (plaveiselcelcarcinoom, minder dan 3 mm invasief en geen vaso-invasie). In de LAVRT- en de LAVRH-groep werden respectievelijk 5 en 1 recidieven geconstateerd. De recidiefvrije overleving na 5 jaar was respectievelijk 95% en 100% (p=0,17). Daarnaast kwamen 3 en 1 patiënten respectievelijk te overlijden, wat resulteerde in een 5-jaars overleving van respectievelijk 99% en 100% (p=0,55).

Het ontbreken van verschillen in beide studies moet voorzichtig worden geïnterpreteerd vanwege een gering statistisch onderscheidingsvermogen en vanwege niet-vermelde betrouwbaarheidsintervallen.

Naast deze gecontroleerde studies, werden diverse casestudies gevonden. De grootste casestudie, van Plante et al. omvatte 125 patiënten met cervixcarcinoom in een vroeg stadium (stadium IA1 met vaso-invasie, IA2, IB en IIA) en met een duidelijke voorkeur voor een fertiliteitsparende behandeling (3). Er werd bij deze patiënten een vaginale radicale trachelectomie uitgevoerd. 111 patiënten hadden een tumordiameter ≤ 2 cm en 14 patiënten een tumor diameter > 2 cm. De gemiddelde follow-up duur was 93 maanden (range 4-225 maanden). 6 patiënten kregen een recidief (4,8%) en 2 patiënten kwamen te overlijden (1,6%). 3 van de 6 recidieven waren bij patiënten met laesies ≥ 2 cm, stadium niet bij allen vermeld. De actuariële recidiefvrije overleving na 5 jaar was 95,8% (95% CI: 0,90-0,98) voor de hele groep, en 79% (95% CI: 0,49-0,93) in de groep waarin geen RVT werd uitgevoerd (maar een vaginale radicale hysterectomie of 'Schauta operatie') (p=0,001).

Een tumorgrootte van > 2 cm werd in verband gebracht met een grotere recidiefkans (p=0,002) (3 recidieven

bij 14 patiënten met een tumor groter dan 2 cm in vergelijking met 3 recidieven bij 111 patiënten met een tumor niet groter dan 2 cm). 58 vrouwen werden in totaal 106 keer zwanger: 77 zwangerschappen (73%) bereikten het derde trimester en 58 zwangerschappen (75%) werden volledig uitgedragen. Het aantal nagestreefde zwangerschappen werd niet vermeld.

Hertel et al. publiceerden een casestudie met 108 patiënten (TNM-stadium 1A1, L1 (lymfenvasie) n=18; 1A2 n=21; 1B1 n=69) die RVT met pelviene lymfadenectomie ondergingen (4). Acht patiënten werden uitgesloten omdat na RVT niet aan de studiecriteriën bleek te zijn voldaan (tumor grootte >2 cm, neuro-endocrien tumortype, positief snijvlak of positieve pelviene lymfeklieren). Drie recidieven werden geconstateerd bij 100 patiënten (3%) die volgens het protocol waren behandeld. De recidievrije overleving na 5 jaar en de totale overleving na 5 jaar waren respectievelijk 97% en 98%. De mediane follow-up duur was 29 (1-128) maanden. Shepherd et al. publiceerden een casestudie (n=123) met patiënten die waren behandeld middels RVT met pelviene lymfadenectomie voor cervixcarcinoom (2 patiënten stadium 1A2; 121 patiënten stadium 1B1) (5). Twee patiënten ondergingen vervolgens een radicale hysterectomie en 9 patiënten kregen vervolgens chemoradiatie in verband met lymfekliermetastasen of niet-tumorfrije snijranden (stadium niet beschreven). De gemiddelde follow-up duur was 45 maanden (SD 32 maanden, range 1-120 maanden). Er ontstonden 3 recidieven (2,7%) bij patiënten zonder aanvullende chirurgie of chemoradiatie, en 2 recidieven (18,2%) bij patiënten met aanvullende chemoradiatie. 63 patiënten probeerden zwanger te worden. 26 vrouwen werden 55 maal zwanger, wat resulteerde in 28 levendgeborenen bij 19 vrouwen. Er werden 6 perioperatieve en 26 postoperatieve complicaties waargenomen.

Park et al. publiceerden een kleinere casestudie (6) (n=59) met 2 recidieven en 1 sterfgeval na een mediane follow-up duur van 31 maanden (bereik 7-70). Stadia werden niet beschreven. 16 patiënten probeerden zwanger te worden. 8 vrouwen werden zwanger wat resulteerde in 3 gezonde pasgeborenen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Marchiolo, P., M. Benchaib, et al. (2007). "Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): A comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH)." Gynecol. Oncol. 106(1): 132-141.
- 2 - Beiner, M. E., J. Hauspy, et al. (2008). "Radical vaginal trachelectomy vs. radical hysterectomy for small early stage cervical cancer: A matched case-control study." Gynecol. Oncol. 110(2): 168-171.
- 3 - Plante, M., J. Gregoire, et al. (2011). "The vaginal radical trachelectomy: An update of a series of 125 cases and 106 pregnancies." Gynecol. Oncol. 120: S29.
- 4 - Hertel, H., C. Kohler, et al. (2006). "Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer." Gynecol Oncol 103(2): 506-511.
- 5 - Shepherd, J. H., C. Spencer, et al. (2006). "Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer-cumulative pregnancy rate in a series of 123 women." BJOG 113(6): 719-724.
- 6 - Park, J. Y., D. Y. Kim, et al. "Outcomes after radical hysterectomy according to tumor size divided by 2-cm interval in patients with early cervical cancer." Ann Oncol 22(1): 59-67.

Cervixcarcinoom - Abdominale radicale trachelectomie

Uitgangsvraag

Abdominale radicale trachelectomie bij fertiliteitsparende behandeling?

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Over de vaginale radicale trachelectomie zijn meer studies gepubliceerd dan over de abdominale benadering.

Nishio et al. publiceerden een case studie (n=61) over Japanse patiënten met FIGO-stadium IA1 plus vaso-invasie, FIGO-stadium IA2 of FIGO-stadium IB1, en een duidelijke voorkeur voor een fertiliteitsparende behandeling (1). De mediane follow-up duur was 27 maanden (range 1-79 maanden). 6 maal werd een recidief vastgesteld (9,8%): 1 patiënt met een adenocarcinoom <2 cm; de andere 5 patiënten hadden een tumorgrootte ≥ 2 cm.

29 patiënten probeerden zwanger te worden; 4 vrouwen werden daadwerkelijk zwanger. Alle 4 zwangerschappen leidden tot levendgeborenen: 2 vroeggeboortes en 2 volledig uitgedragen zwangerschappen.

Li et al. meldden de afwezigheid van recidieven na abdominale radicale trachelectomie wegens cervixcarcinoom bij 64 patiënten (16 patiënten stadium IA1; 7 patiënten stadium IA2; 36 patiënten stadium IB1). De mediane follow-up duur was 22,8 maanden (range 1-78 maanden) (2). Veertien patiënten hadden een tumorgrootte > 2cm.

Kim et al. publiceerden een casestudie met 105 patiënten met cervixcarcinoom die radicale abdominale trachelectomie ondergingen (RAT, n=49), via de vagina (RVT, n=52) of middels robotchirurgie (RRT, n=4) (3) (4). De FIGO-stadia waren als volgt: 12 patiënten met stadium IA1 (12%), 12 patiënten met stadium IA2 (12%) en 81 patiënten met stadium IB2 (77%). Eén patiënt (stadium niet gerapporteerd) kreeg een recidief; 24 maanden na de operatie stierf zij aan progressieve ziekte. Twee patiënten stierven een niet-oncologische dood tijdens een mediane follow-up van 29 maanden (bereik 0,1-99,8).

Fertiliteitsparende behandeling en tumorgrootte

Sommige van de hierboven genoemde studies excludeerden patiënten met een tumorgrootte >2cm (5) (6) terwijl andere studies geen onderscheid maakten tussen tumorgrootte (7) (8) (3) (4). Marchiole et al. rapporteerden 6 recidieven bij 21 patiënten met een tumorgrootte > 2cm (9), Plante et al. 3/13 (10), Nishio et al. 5/13 (11) and Li et al. rapporteerden geen recidief bij 14 patiënten met een tumorgrootte > 2cm. Het poolen van deze data is niet valide door verschil in follow-up duur. Echter, deze resultaten geven extra ondersteuning aan de aanbevelingen uit de SIGN richtlijn dat patiënten met een tumorgrootte > 2cm een hoger recidiefpercentage hebben en dat de behandeling in dergelijke gevallen geïndividualiseerd dient te worden en gecentraliseerd in een gespecialiseerd centrum.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Nishio, H., T. Fujii, et al. (2009). "Abdominal radical trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer in a series of 61 women." Gynecol Oncol 115(1): 51-55.
- 2 - Li, J., Z. Li, et al. (2011). "Radical abdominal trachelectomy for cervical malignancies: Surgical, oncological and fertility outcomes in 62 patients." Gynecol. Oncol.
- 3 - Kim, C., N. Abu-Rustum, et al. (2011). "Oncologic outcomes of radical trachelectomy at a single institution." Gynecol. Oncol. 120: S110.
- 4 - Kim, W. Y., S. J. Chang, et al. (2011). "Treatment patterns and outcomes in bulky stage IB2 cervical cancer patients: A single institution's experience over 14 years." Gynecol. Obstet. Invest. 71(1): 19-23.
- 5 - Beiner, M. E., J. Hauspy, et al. (2008). "Radical vaginal trachelectomy vs. radical hysterectomy for small early stage cervical cancer: A matched case-control study." Gynecol. Oncol. 110(2): 168-171.
- 6 - Hertel, H., C. Kohler, et al. (2006). "Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer." Gynecol Oncol 103(2): 506-511.
- 7 - Shepherd, J. H., C. Spencer, et al. (2006). "Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer-cumulative pregnancy rate in a series of 123 women." BJOG 113(6): 719-724.
- 8 - Park, J. Y., D. Y. Kim, et al. "Outcomes after radical hysterectomy according to tumor size divided by 2-cm interval in patients with early cervical cancer." Ann Oncol 22(1): 59-67.
- 9 - Marchiole, P., M. Benchaib, et al. (2007). "Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): A comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH)." Gynecol. Oncol. 106(1): 132-141.
- 10 - Plante, M., J. Gregoire, et al. (2011). "The vaginal radical trachelectomy: An update of a series of 125 cases and 106 pregnancies." Gynecol. Oncol. 120: S29.
- 11 - Nishio, H., T. Fujii, et al. (2009). "Abdominal radical trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer in a series of 61 women." Gynecol. Oncol. 115(1): 51-55.

Cervixcarcinoom - Eenvoudige trachelectomie

Uitgangsvraag

Eenvoudige trachelectomie bij fertiliteitssparende behandeling?

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Rob et al. publiceerden een kleine pilotstudie met de toepassing van een minder radicale trachelectomie ⁽¹⁾. De inclusiecriteria waren tumorgrootte kleiner dan 20 mm en invasiediepte minder dan de helft van het stroma van de cervix op de MRI. 3 patiënten hadden stadium IA1 met aanwezigheid LSVI, 10 patiënten hadden stadium IA2 en 27 patiënten hadden stadium IB1 cervixcarcinoom.

40 vrouwen ondergingen een laparoscopische schildwachtklierprocedure gevolgd door een complete laparoscopische pelviene lymfeklierdissectie. Patiënten met negatieve pelviene lymfeklieren en stadium IA2 werden behandeld met conisatie (grote conus met LLETZ apparatuur) (n=10; 40% LVSI). Patiënten met negatieve pelviene lymfeklieren en stadium IB1 (n=27; 38.5% LVSI) werden vervolgens behandeld met een eenvoudige trachelectomie. Bij de eenvoudige trachelectomie werd een vaginale portioamputatie verricht met kleine vaginamanchet, zonder parametriumresectie. Er werd geen cerclage aangelegd. In het geval dat de klieren tumorpositief waren (3 patiënten met stadium IB) werd de pelviene lymfadenectomie gevolgd door een radicale hysterectomie type III (Wertheim procedure).

De mediane follow-up duur was 47 maanden (range 12-102 maanden). Eén centraal recidief trad op (in de isthmus uteri) 14 maanden na de operatie bij een patiënt (stadium en primaire behandeling niet beschreven). Deze patiënt werd behandeld met chemoradiatie en was tumorvrij na 60 maanden follow-up. 24 van de 32 vrouwen waarvan de fertiliteit behouden was gebleven, streefden een zwangerschap na. Er waren 23 zwangerschappen bij 17 vrouwen; waarvan 2 vrouwen na IUI en 2 vrouwen na IVF. Elf vrouwen kregen 12 gezonde kinderen. In drie gevallen was er wel sprake van vroeggeboorte (24 weken, 34 weken en 35 weken). Twee vrouwen hadden een electieve abortus ondergaan, waarvan 1 bij een extra-uteriene zwangerschap. Eén vrouw had tweemaal een miskraam in het 1^e trimester. Er waren 3 spontane miskramen in het 2^e trimester; 3 zwangerschappen waren nog gaande.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

¹ - Rob, L., M. Pluta, et al. (2008). "A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer." Gynecol Oncol 111(2 Suppl): S116-120.

Cervixcarcinoom - Neo-adjuvante therapie

Uitgangsvraag

Neo-adjuvante therapie bij fertiliteitssparende behandeling?

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Er werd 1 kleine observationele studie gepubliceerd over neo-adjuvante therapie. Het doel van de neo-adjuvante chemotherapie is pogen de tumor te verkleinen en de operabiliteit te verbeteren en mogelijk de prognose te verbeteren. Maneo et al. beschreven het gebruik van neoadjuvante chemotherapie (3 cycli van cisplatin, paclitaxel en ifosfamide) gevolgd door een conisatie met het chirurgische 'koude mes' en pelviene lymfadenectomie voor cervixcarcinoom stadium IB1 (tumorgrootte < 3cm) bij 21 patiënten met een duidelijke voorkeur voor een fertiliteitssparende behandeling (1). Bij een mediane follow-up duur van 69 maanden traden geen recidieven op.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

1 - Maneo, A., S. Chiari, et al. (2008). "Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer." Gynecol Oncol 111(3): 438-443.

Cervixcarcinoom - Behandeling - Voorlichting en communicatie

Uitgangsvraag

Voorlichting en communicatie bij de behandeling van cervixcarcinoom?

Aanbeveling

Voorafgaand aan de behandeling wordt patiënte geïnformeerd over de aard ervan, de eventuele alternatieven, de gevolgen van deze behandeling en de mogelijke bijwerkingen. Los van de gevolgen van de behandeling kunnen ook meer algemene klachten en klachten van 'distress' (angst, depressie en vermoeidheid) optreden. Er wordt onderscheid gemaakt tussen bijwerkingen van:

Operatie Er wordt aandacht besteed (indien van toepassing) aan het verlies van fertiliteit, eventueel vervroegde menopauze, de kans op mictiestoornissen, veranderd defaecatiepatroon, lymfoedeem, de kans op het wegvallen van de ovariële functie en de mogelijke gevolgen voor de seksualiteit. Zie hoofdstuk Seksuele dysfunctie. Radiotherapie Hierbij wordt aandacht besteed aan het optreden van darm- en mictieklachten, eventuele infertiliteit of vervroegde menopauze, lymfoedeem en de gevolgen voor de seksualiteit, met name door vaginastenose en het preventieve gebruik van vaginale vaseline tampons en/of pelotes. Zie hoofdstuk Seksuele dysfunctie. Chemotherapie Afhankelijk van de keuze van chemotherapeutica wordt aandacht besteed aan het optreden van misselijkheid, haarverlies, beenmergdepressie, verhoogde infectiekans, neuropathie, verminderde nierfunctie en schade aan het gehoor, en indien van toepassing vervroegde menopauze. Hyperthermie Er wordt aandacht besteed aan passagiere subcutane vetnecrose (CTC graad 2). Dit wordt in 3-12% van de gevallen beschreven waarvoor zo nodig tijdelijk pijnstilling. Met patiënte Nagegaan wordt of patiënte het behandelingsvoorstel en de eventueel aangeboden alternatieven heeft begrepen. Nagegaan wordt of de patiënte akkoord gaat met het behandelingsvoorstel. De folder Baarmoederhalskanker van KWF Kankerbestrijding is te downloaden via de website van KWF. De NVOG folder Baarmoederhalskanker is [hier](#) te downloaden. De [stichting Olijf](#) voor vrouwen met gynaecologische kanker geeft informatie en verzorgt lotgenotencontact.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Voorafgaand aan de behandeling wordt patiënte geïnformeerd over de aard ervan, de eventuele alternatieven, de gevolgen van deze behandeling en de mogelijke bijwerkingen. Los van de gevolgen van de behandeling kunnen ook meer algemene klachten en klachten van 'distress' (angst, depressie en vermoeidheid) optreden.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen bijwerkingen van:

Operatie

Er wordt aandacht besteed (indien van toepassing) aan het verlies van fertiliteit, eventueel vervroegde

menopauze, de kans op mictiestoornissen, veranderd defaecatiepatroon, lymfoedeem, de kans op het wegvallen van de ovariële functie en de mogelijke gevolgen voor de seksualiteit. Zie hoofdstuk Seksuele dysfunctie.

Radiotherapie

Hierbij wordt aandacht besteed aan het optreden van darm- en mictieklachten, eventuele infertiliteit of vervroegde menopauze, lymfoedeem en de gevolgen voor de seksualiteit, met name door vaginastenose en het preventieve gebruik van vaginale vaseline tampons en/of pelotes. Zie hoofdstuk Seksuele dysfunctie.

Chemotherapie

Afhankelijk van de keuze van chemotherapeutica wordt aandacht besteed aan het optreden van misselijkheid, haarverlies, beenmergdepressie, verhoogde infectiekans, neuropathie, verminderde nierfunctie en schade aan het gehoor, en indien van toepassing vervroegde menopauze.

Hyperthermie

Er wordt aandacht besteed aan passagiere subcutane vetnecrose (CTC graad 2). Dit wordt in 3-12% van de gevallen beschreven waarvoor zo nodig tijdelijk pijnstilling.

Met patiënte

Nagegaan wordt of patiënte het behandelingsvoorstel en de eventueel aangeboden alternatieven heeft begrepen. Nagegaan wordt of de patiënte akkoord gaat met het behandelingsvoorstel.

De folder Baarmoederhalskanker van KWF Kankerbestrijding is te downloaden via de website van KWF.

De NVOG folder Baarmoederhalskanker is [hier](#) te downloaden.

De [stichting Olijf](#) voor vrouwen met gynaecologische kanker geeft informatie en verzorgt lotgenotencontact.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Cervixcarcinoom - behandeling Continuïteit van zorg / organisatie

Uitgangsvraag

Continuïteit van zorg bij de behandeling van cervixcarcinoom?

Aanbeveling

Intramuraal

Overleg in multidisciplinaire bespreking.

Transmuraal

Bericht huisarts over aard van de ziekte en behandeling en welke informatie aan patiënte is gegeven. Bij voorkeur bericht aan de huisarts bij het stellen van de diagnose met informatie over verder behandelplan en na ontslag uit het ziekenhuis.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Intramuraal

Overleg in multidisciplinaire bespreking.

Transmuraal

Bericht huisarts over aard van de ziekte en behandeling en welke informatie aan patiënte is gegeven. Bij voorkeur bericht aan de huisarts bij het stellen van de diagnose met informatie over verder behandelplan en na ontslag uit het ziekenhuis.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Cervixcarcinoom - Spreiding en concentratie, infrastructuur

Uitgangsvraag

Spreiding en concentratie bij de behandeling van cervixcarcinoom?

Aanbeveling

De behandeling van het cervixcarcinoom (van alle stadia met uitzondering van stadium IA1) vindt plaats in een centrum. De combinatie radiotherapie en chemotherapie kan in ieder centrum ziekenhuis worden gegeven. Hyperthermie en de combinatie radiotherapie en hyperthermie kan slechts in twee centra in Nederland plaatsvinden (AMC en Erasmus MC).

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

De behandeling van het cervixcarcinoom (van alle stadia met uitzondering van stadium IA1) vindt plaats in een centrum. De combinatie radiotherapie en chemotherapie kan in ieder centrum ziekenhuis worden gegeven. Hyperthermie en de combinatie radiotherapie en hyperthermie kan slechts in twee centra in Nederland plaatsvinden (AMC en Erasmus MC).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Cervixcarcinoom - Adjuvante behandeling na initiele behandeling

Het onderwerp 'cervixcarcinoom- adjuvante behandeling na initiele behandeling' wordt uitgewerkt in verschillende modules.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Adjuvante radiotherapie bij cervixcarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de toegevoegde waarde van (chemo)radiotherapie in patiënten met een stadium IB cervixcarcinoom, die een radicale hysterectomie met pelviene lymfadenectomie (Wertheim Meigs) hebben ondergaan, en waarbij bij pathologisch onderzoek sprake is van intermediate risicofactoren?

Aanbeveling

Overweeg postoperatieve radiotherapie bij patiënten met vroegstadium cervixcarcinoom en prognostisch ongunstige factoren (tenminste twee van drie factoren: LVSI, invasiediepte $>1/3$ (of ≥ 15 mm) en tumordiameter ≥ 4 cm).

Overwegingen

Op basis van de gerandomiseerde GOG92 studie kan uitwendige radiotherapie (EBRT) worden overwogen na een radicale hysterectomie met pelviene lymfadenectomie indien er sprake is van 2 van de 3 volgende risicofactoren: 1) $>1/3$ stromale invasie in de cervix, 2) aanwezigheid van LVSI, en 3) tumorgrootte ≥ 4 cm (Rotman, 2006; Sedlis, 1999). In deze studie verbeterde de progressievrije overleving door adjuvante EBRT (HR 0,58; $p=0,009$); er werd echter geen verschil in totale overleving gezien (HR 0,70; $p=0,074$). Hoewel het risico op toxiciteit/bijwerkingen consistent hoger was, was het vóórkomen van ernstige (\geq graad 3) toxiciteit niet significant verschillend. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de lage incidentie van het optreden van deze bijwerkingen in de studie.

In een retrospectieve studie van 222 patiënten met vroeg stadium (FIGO 1B) cervixcarcinoom naar de rol van adjuvante (chemo)radiotherapie na radicale hysterectomie met pelviene lymfadenectomie, werd geen verschil in PFS, OS en ernstige (\geq graad 3) complicaties (5% versus 4%) gezien. Er werd echter wel een verschil gezien in totale (graad 1-5) complicaties, namelijk 32% versus 12% ten nadele van adjuvante radiotherapie (Sandadi, 2013). Van de patiënten die adjuvant behandeld werden, kreeg overigens 65% alleen radiotherapie en 35% chemoradiatie.

In een andere gerandomiseerde studie van Landoni en collega's, waarbij geloot werd tussen chirurgie en definitieve radiotherapie bij patiënten met een stadium IB en IIA cervixcarcinoom, kreeg een aanzienlijk deel (64%) van de chirurgische patiënten adjuvante radiotherapie (Landoni, 1997). Het vóórkomen van graad 2 en 3 complicaties, zijnde de som van acute en late, door de arts gescoorde, complicaties en toxiciteit, was niet verschillend, namelijk 31% in de chirurgie alleen versus 27% in de chirurgie plus radiotherapie groep. Het vóórkomen van graad 2 en 3 complicaties in de radiotherapie alleen groep was lager ten opzichte van de chirurgie groep, namelijk 12%. In geen van de bovengenoemde studies werden kwaliteit van leven vragenlijsten gebruikt. Tevens is vermeldenswaardig dat in alle studies oude bestralingstechnieken werden gebruikt.

Samenvattend mag wellicht met enige voorzichtigheid geconcludeerd worden dat adjuvante radiotherapie na chirurgie meer totale (graad 1-5) toxiciteit geeft, maar niet meer ernstige (\geq graad 3) acute en late toxiciteit ten opzichte van chirurgie alleen.

In de GOG92 studie werd gebruikt gemaakt van een oude bestralingstechniek, namelijk een 4- velden box techniek. De huidige standaard in Nederland wat betreft de bestralingstechniek is uitwendige bestraling

middels een rotatie techniek zoals intensity modulated radiotherapy (IMRT) en volumetric arc therapy (VMAT). Met deze, op CT-gebaseerde, technieken, kunnen de risico- organen beter gespaard worden dan voorheen. Uit twee gerandomiseerde onderzoeken is gebleken dat het gebruik van IMRT versus 3D-conforme radiotherapie (3DCRT) bij adjuvante radiotherapie in gynaecologische kanker patiënten, niet alleen de dosis in de risico-organen (darm, blaas, beenmerg) verlaagt, maar ook dat de acute (darm) toxiciteit minder is en de kwaliteit van leven beter (Klopp, 2018; Ni, 2017). Het doelgebied (CTV) bestaat uit de iliacale vaten t/m de communis, het presacrale gebied, de bovenste 2 cm van de vagina en het paravaginale weefsel (Small, 2008). Een gebruikelijk dosis schema is 45-46 Gy in fracties van 1,8-2,0 Gy. Er is weinig bekend over het toevoegen van brachytherapie aan uitwendige radiotherapie (EBRT). Een retrospectieve studie toonde in de univariabele analyse een bescheiden winst van toevoeging van brachytherapie in hoog risico patiënten, maar niet in de multivariate analyse (Davila Fajardo, 2014). De werkgroep is van mening dat brachytherapie bij intermediair risico patiënten geen toegevoegde waarde heeft.

Er is enige discussie over de definitie van intermediaire risicofactoren. Voor deze PICO zijn de criteria gebruikt die ook in de GOG92 studie zijn gehanteerd (de zogenaamde "Sedlis criteria"), gebaseerd op een eerdere clinicopathologische studie door de GOG (Delgado, 1990). Bij de indeling in de intermediaire risicogroep volgens Sedlis, wordt gebruikt gemaakt van de klinische tumordiameter (niet de pathologische grootte) en meer dan 1/3 stromale invasie in de cervix. Aangezien de klinische tumordiameter mogelijk minder nauwkeurig beoordeeld kan worden dan de pathologische, en de mate van stromale invasie door de patholoog soms eenvoudiger is vast te stellen in millimeters dan in proporties van het geheel, wordt in Nederland ook veelvuldig gebruikt gemaakt van "aangepaste Sedlis criteria". Deze criteria waren gebaseerd op een kleine Leidse retrospectieve studie, waarin stadium IB cervixcarcinoompatiënten ingedeeld werden in de intermediaire risicogroep, als er sprake was van 2 van de 3 volgende risicofactoren: 1) ≥ 15 mm diepte-invasie; 2) aanwezigheid van LVSI en 3) pathologische tumorgrootte ≥ 4 cm (Pieterse, 2008). In deze studie was er 95% overlap tussen de beide prognostische scoringsmethoden (Sedlis en de Leidse criteria). Op basis van de Leidse modificatie van de Sedlis criteria kregen iets minder patiënten adjuvante radiotherapie, maar er was geen effect op de prognose van patiënten die een intermediair risico op recidief hadden volgens de Sedlis criteria en laag risico volgens de Leidse criteria. Pragmatisch kan ervoor gekozen worden om adjuvante radiotherapie te geven bij 2 van de 3 volgende risicofactoren: $>1/3$ of ≥ 15 mm stromale invasie, aanwezigheid van LVSI en tumordiameter ≥ 4 cm.

Er is één gerandomiseerde studie naar het toevoegen van chemotherapie in intermediair risico patiënten. Dit was een 3-armige studie in 39 patiënten, waarbij geloot werd tussen 1) EBRT alleen; 2) concurrent chemoradiotherapie (CCRT) met topotecan en cisplatinum en 3) CCRT gevolgd door consolidatie chemotherapie. De studie werd voortijdig gesloten in verband met ernstige hematologische toxiciteit in beide armen met de combinatie radiotherapie en chemotherapie (Sun, 2015). Er konden geen uitspraken worden gedaan ten aanzien van ziektevrije overleving en totale overleving.

Over het toevoegen van platinum bevattende chemotherapie aan adjuvante radiotherapie in stadium IB cervixcarcinoom patiënten met een hoog risico op recidief is een Cochrane meta- analyse gepubliceerd. In deze patiëntencategorie lijkt toevoeging van chemotherapie een grotere kans op een betere (ziektevrije) overleving te geven, met echter ook een grotere kans op ernstige toxiciteit (Falcetta, 2016). Deze resultaten

zijn niet zomaar toepasbaar in de intermediair risico patiëntengroep. In de geïncludeerde studies zaten namelijk voornamelijk patiënten met hoog risicofactoren, zoals positieve lymfklieren, niet vrije resectieranden en parametriuminvase.

Bovendien waren de meeste studies klein en van redelijke kwaliteit (volgens GRADE). Concluderend is de werkgroep van mening dat er onvoldoende bewijs is voor het toevoegen van chemotherapie in intermediair risico patiënten.

In patiënten met intermediaire risicofactoren, die een radicale hysterectomie type C2 volgens de Querleu-Morrow classificatie hebben ondergaan, is een expectatief beleid een alternatief (Cibula, 2018). Dit gezien de goede uitkomsten zonder adjuvante radiotherapie in gespecialiseerde centra. In een retrospectieve studie van 161 patiënten die een type C2 radicale hysterectomie met pelviene lymfadenectomie hadden ondergaan, en waarbij bij pathologisch onderzoek intermediaire risicofactoren werden gevonden, werd een expectatief beleid gevoerd (van der Velden). Van deze 161 patiënten kregen 25 (15,5%) een recidief, waarvan 2,5% een geïsoleerd locoregionaal recidief. Dit is vergelijkbaar met het recidiefpercentage in de groep die adjuvante radiotherapie kreeg in de GOG92 studie (Sedlis, 1999). De ziekte-specifieke overleving was 93%. De werkgroep is van mening, conform de European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) richtlijn, dat bij patiënten met intermediaire risicofactoren, die een radicale hysterectomie type C2 volgens de Querleu-Morrow classificatie hebben ondergaan in een daarin gespecialiseerd centrum, een expectatief beleid te overwegen is.

Onderbouwing

Achtergrond

De behandeling van het vroeg stadium cervixcarcinoom is meestal een radicale hysterectomie en pelviene lymfadenectomie. Eén van de belangrijkste prognostische factoren is de aanwezigheid van lymfkliermetastasen. Hierbij bestaat een indicatie voor adjuvante behandeling met gecombineerde chemotherapie en radiotherapie. Er zijn echter ook nog andere ongunstige prognostische factoren, zoals de aanwezigheid van lymfangioinvasie (LVSI), grote tumordiameter en diepe invasie in het stroma van de cervix. Dit worden intermediaire risicofactoren genoemd. Aanwezigheid van een combinatie van deze factoren kan leiden tot een verhoogd risico op recidief. Overwogen kan worden deze patiëntengroep adjuvant te behandelen, waarbij er mogelijk meer kans is op toxiciteit. In deze module wordt de toegevoegde waarde van adjuvante behandeling bij patiënten met intermediaire risicofactoren na een radicale hysterectomie met pelviene lymfadenectomie beschreven.

Conclusies

Matig GRADE	<p>Er is een verschil in progressievrije overleving (betere progressievrije overleving in de adjuvante radiotherapie groep).</p> <p><i>Bronnen: Rotman, 2006</i></p>
--------------------	--

Matig GRADE	Er is een verschil in recidieven (minder recidieven in de adjuvante radiotherapie groep). <i>Bronnen: Rotman, 2006</i>
Matig GRADE	Er is geen verschil in overleving. <i>Bronnen: Rotman, 2006</i>
Laag GRADE	Er is geen verschil in toxiciteit. <i>Bronnen: Rotman, 2006</i>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

In de Cochrane systematische review van 2012 over (chemo)radiotherapie na een operatie bij vroeg stadium cervixcarcinoom en aanwezigheid van prognostisch ongunstige factoren zijn twee studies opgenomen: een gerandomiseerde studie van Bilek et al. uit 1982 en een gerandomiseerde studie uit 1999 (GOG92). In de studie van Bilek is echter niet specifiek gekeken naar patiënten met intermediaire risicofactoren, waardoor deze studie geen antwoord op de uitgangsvraag geeft. De werkgroep heeft daarom besloten niet de Cochrane analyse, maar alleen de GOG92 studie mee te nemen in de beantwoording van de uitgangsvraag. In de GOG92 studie werd adjuvante radiotherapie vergeleken met een expectatief beleid bij patiënten met vroeg stadium cervixcarcinoom en intermediaire risicofactoren bij pathologisch onderzoek na een radicale hysterectomie en pelviene lymfklierdissectie. Een update van deze studie is in 2006 verschenen. In deze Amerikaanse studie werden 277 patiënten met een stadium IB cervixcarcinoom (adeno-, plaveiselcel-, of adenosquameus carcinoom) zonder lymfkliermetastasen geïnccludeerd. Patiënten werden gerandomiseerd voor adjuvante radiotherapie of observatie, indien er bij pathologisch onderzoek op het hysterectomiepreparaat sprake was van in ieder geval twee van de volgende risicofactoren: >1/3 stromale invasie, lymfangioinvasie en een grote klinische tumor diameter (≥ 4 cm). In totaal kregen 137 patiënten adjuvante uitwendige radiotherapie (46-50,4 Gy) en 140 patiënten geen adjuvante therapie. De primaire uitkomstmaat was progressievrije overleving. Andere uitkomstmaten waren het optreden van een recidief, overleving en toxiciteit. Mediane follow up duur was 10 jaar.

Resultaten

Progressievrije overleving

Er was een betere progressievrije overleving in de bestraalde groep. In de radiotherapiegroep was de progressievrije overleving 79,1% en in de observatiegroep 65%; Hazard Ratio (HR) 0,58; 90% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,4 tot 0,85; $p = 0,009$.

Recidieven

Er was een afname in het risico op recidief in de radiotherapiegroep van 46% (HR 0,54, 90% CI 0,35-0,81, $p = 0,007$). In de radiotherapiegroep ontwikkelden 24 patiënten (17,5%) een recidief: 19 patiënten (13,9%) een

lokaal recidief in de vagina of regionaal in het bekken, 4 (2,9%) een recidief op afstand en bij één patiënt was het onbekend waar het recidief was. In de groep die alleen werd geobserveerd kregen 43 patiënten (30,7%) een recidief: 29 patiënten (20,7%) een lokaal recidief in de vagina of regionaal in het bekken, 12 (8,6%) een recidief op afstand en bij twee patiënten was het onbekend waar het recidief was.

Overleving

Er was geen verschil in overleving. Van de patiënten in de radiotherapiegroep waren 80,3% na een mediane follow up duur van 10 jaar nog in leven vs. 71,4% in de observatiegroep. HR 0,70; 90% CI 0,46 tot 1,05; p= 0,074.

Toxiciteit

Er was geen verschil in het vóórkomen van ernstige (\geq graad 3) toxiciteit. Van de 137 patiënten in de radiotherapiegroep ontwikkelden 9 patiënten (6,6%) graad 3-4 toxiciteit versus 3 patiënten (2,1%) in de observatiegroep (p=0,083). Eén patiënt overleed ten gevolge van complicaties van de adjuvante radiotherapie.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat progressievrije overleving is met één niveau verlaagd gezien het mogelijke risico op bias.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat recidief is met één niveau verlaagd gezien het mogelijke risico op bias.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat overleving is met één niveau verlaagd gezien de imprecisie (geen significant verschil).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat toxiciteit is met twee niveaus verlaagd gezien het mogelijke risico op bias en de imprecisie.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden, is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de toegevoegde waarde van (chemo)radiotherapie in patiënten met een stadium IB cervixcarcinoom, die een radicale hysterectomie met pelviene lymfadenectomie (Wertheim Meigs) hebben ondergaan, en waarbij bij pathologisch onderzoek sprake is van intermediate risicofactoren?

P: Patiënten met een stadium IB cervixcarcinoom, die een radicale hysterectomie met pelviene lymfadenectomie hebben ondergaan, en waarbij bij pathologisch onderzoek sprake is van intermediaire risicofactoren, zoals LVSI, diepe invasie in het stroma en/of grote tumordiameter

I: adjuvante (chemo)radiotherapie

C: geen adjuvante therapie

O: overleving (overall survival=OS), progressievrije overleving (progression free survival= PFS), (locoregionaal) recidief, toxiciteit en kwaliteit van leven

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte overleving en progressievrije overleving voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en (locoregionaal) recidief en toxiciteit voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Medline (via Pubmed) is op 24 juli 2019 met relevante zoektermen gezocht naar studies met adjuvante (chemo)radiatie na radicale hysterectomie voor cervixcarcinoom. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad "Verantwoording". De literatuurzoekactie leverde 636 treffers op. Vervolgens werd gefilterd op systematische reviews en meta-analyses. Dit leverde 9 publicaties op. Na raadpleging van de volledige tekst werd één publicatie en een systematische review geïnccludeerd. Derhalve werd een nieuwe search op 29 juli 2019 uitgevoerd vanaf 2011 in Pubmed en Embase, om te zoeken naar recentere studies dan die uit de systematische review. De zoekdatum van de systematische review werd gebruikt als startdatum. Na verwijderen van duplicaten werden er 551 treffers gevonden. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende zoektermen: cervical cancer, hysterectomy, (adjuvant) (CH)RT, stadium 1B en intermediate risico. Studies met neo- adjuvante chemo(radiatie), definitieve chemo(radiatie), niet-Engelstalig, poster of abstract, richtlijnen en surveys werden geëxcludeerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 53 studies geselecteerd. Er werden geen systematische reviews, randomized controlled trials (RCT's) of gecontroleerde observationele studies gevonden en dus werden er geen extra artikelen van na 2011 geïnccludeerd.

Uiteindelijk werd één systematische review geïnccludeerd. In deze Cochrane systematische review van 2012 over (chemo)radiatie na een operatie bij vroeg stadium cervixcarcinoom zijn twee prospectieve gerandomiseerde fase 3-trials opgenomen: een gerandomiseerde studie van Bilek et al. uit 1982 en een gerandomiseerde studie uit 1999 (GOG92)(Bilek, 1982; Rogers, 2012; Sedlis, 1999).

Na raadpleging van de volledige tekst werd Bilek et al. geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad "Verantwoording") en één studie definitief geselecteerd.

Resultaten

Uiteindelijk is één onderzoek opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studie- karakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-11-2021

Laatst geautoriseerd : 22-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Bilek, K., Ebeling, K., Leitsmann, H., & Seidel, G. (1982). Radical pelvic surgery versus radical surgery plus radiotherapy for stage Ib carcinoma of the cervix uteri. Preliminary results of a prospective randomized clinical study. Arch Geschwulstforsch, 52(3), 223-229.
- 2 - Cibula, D., Potter, R., Planchamp, F., Avall-Lundqvist, E., Fischerova, D., Haie Meder, C., Köhler, C., Landoni, F., Lax, S., Lindegaard, J.C., Mahantshetty, U., Mathevet, P., McCluggage, W.G., McCormack, M., Naik, R., Nout, R., Pignata, S., Ponce,

- J., Querleu, D., Raspagliesi, F., Rodolakis, A., Tamussino, K., Wimberger, P., Raspollini, M. R. (2018). The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 28(4), 641- 655. doi: 10.1097/IGC.0000000000001216
- 3 - Davila Fajardo, R., van Os, R., Buist, M. R., Uitterhoeve, L., Westermann, A. M., Kenter, G. G., Kenter, Rasch, C.R.N., Stalpers, L. J.A. (2014). Post-operative radiotherapy in patients with early stage cervical cancer. 134(1), 52-59. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.04.045
- 4 - Delgado, G., Bundy, B., Zaino, R., Sevin, B. U., Creasman, W. T., & Major, F. (1990). Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 38(3), 352-357. doi: 10.1016/0090-8258(90)90072-s
- 5 - Falcetta, F. S., Medeiros, L. R., Edelweiss, M. I., Pohlmann, P. R., Stein, A. T., Rosa, D. D (2016). Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 11 (11), CD005342. doi: 10.1002/14651858.CD005342.pub4
- 6 - Klopp, A. H., Yeung, A. R., Deshmukh, S., Gil, K. M., Wenzel, L., Westin, S. N., Gifford, K., Gaffney, D.K., Small, W. Jr, Thompson, S., Doncals, D.E., Cantuaria, G.H.C., Yaremko, B.P., Chang, A., Kundapur, V., Mohan, D.S., Haas, M.L., Kim, Y.B., Ferguson, C.L., Pugh, S.L., Kachnic, L.A., Bruner, D. W. (2018). Patient-Reported Toxicity During Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy: NRG Oncology-RTOG 1203. *J Clin Oncol*, 36(24), 2538-2544. doi:10.1200/jco.2017.77.4273
- 7 - Landoni, F., Maneo, A., Colombo, A., Placa, F., Milani, R., Perego, P., Favini, G., Ferri, L., Mangioni, C. (1997). Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*, 350(9077), 535-540. doi:10.1016/s0140-6736(97)02250-2
- 8 - Ni, J., Yin, Z. M., Yuan, S. H., Liu, N. F., Li, L., Xu, X. X., & Lou, H. M. (2017). [A randomized study of intensity-modulated radiation therapy versus three dimensional conformal radiation therapy for pelvic radiation in patients of post-operative treatment with gynecologic malignant tumor]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 52(3), 168-174. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.03.006
- 9 - Pieterse, Q. D., Kenter, G. G., Eilers, P. H., & Trimbos, J. B. (2008). An individual prediction of the future (disease-free) survival of patients with a history of early-stage cervical cancer, multistate model. *Int J Gynecol Cancer*, 18(3), 432-438. doi:10.1111/j.1525-1438.2007.01042.x
- 10 - Rogers, L., Siu, S. S., Luesley, D., Bryant, A., & Dickinson, H. O. (2012). Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(5), Cd007583. doi:10.1002/14651858.CD007583.pub3
- 11 - Rotman, M., Sedlis, A., Piedmonte, M. R., Bundy, B., Lentz, S. S., Mudderspach, L. I., & Zaino, R. J. (2006). A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65(1), 169-176. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.10.019
- 12 - Sandadi, S., Tanner, E. J., Khoury-Collado, F., Kostolias, A., Makker, V., Chi, D. S., Sonoda, Y., Alektiar, K.M., Barakat, R.R., Abu-Rustum, N. R. (2013). Radical surgery with individualized postoperative radiation for stage IB cervical cancer: oncologic outcomes and severe complications. *Int J Gynecol Cancer*, 23(3), 553-558. doi:10.1097/IGC.0b013e3182849d53
- 13 - Sedlis, A., Bundy, B. N., Rotman, M. Z., Lentz, S. S., Mudderspach, L. I., & Zaino, R. J. (1999). A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*, 73(2), 177-183. doi:10.1006/gy.1999.5387
- 14 - Small, W., Jr., Mell, L. K., Anderson, P., Creutzberg, C., De Los Santos, J., Gaffney, D., Jhingran, A., Portelance, L., Schefter, T., Iyer, R., Varia, M., Winter, K., Mundt, A. J. (2008). Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71(2), 428-434. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.09.042
- 15 - Sun, W., Wang, T., Shi, F., Wang, J., Wang, J., Hui, B., Zhang, Y., Lu, J., Chen, H., Liu, Z (2015). Randomized phase III trial of radiotherapy or chemoradiotherapy with topotecan and cisplatin in intermediate-risk cervical cancer patients after radical hysterectomy. *BMC Cancer*, 15, 353. doi: 10.1186/s12885-015-1355-1
- 16 - van der Velden, J., Mom, C. H., van Lonkhuijzen, L., Tjong, M. Y., Westerveld, H., & Fons, G. (2019). Analysis of isolated loco-regional recurrence rate in intermediate risk early cervical cancer after a type C2 radical hysterectomy without adjuvant radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer*, 29(5), 874-878. doi: 10.1136/ijgc-2019-000445

Cervixcarcinoom - Salvage chirurgie

Uitgangsvraag

Salvage chirurgie bij adjuvante behandeling na initiële behandeling?

Aanbeveling

Salvage operatie na primaire radiotherapie valt alleen dan te overwegen indien er minimaal 10 weken na de radiotherapie nog histologisch bewezen vitaal tumorweefsel wordt aangetroffen. Het voordeel hiervan voor de overleving is nooit aangetoond indien salvage chirurgie aan alle patiënten na chemoradiatie wordt aangeboden. In geval van selectie van patiënten met residu tumor in het centrale biopt 10-12 weken na chemoradiatie wordt langdurige overleving beschreven (1).

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Salvage operatie na primaire radiotherapie valt alleen dan te overwegen indien er minimaal 10 weken na de radiotherapie nog histologisch bewezen vitaal tumorweefsel wordt aangetroffen. Het voordeel hiervan voor de overleving is nooit aangetoond indien salvage chirurgie aan alle patiënten na chemoradiatie wordt aangeboden. In geval van selectie van patiënten met residu tumor in het centrale biopt 10-12 weken na chemoradiatie wordt langdurige overleving beschreven (1).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Nijhuis, E. R., A. G. van der Zee, et al. (2006). "Gynecologic examination and cervical biopsies after (chemo) radiation for cervical cancer to identify patients eligible for salvage surgery." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66(3): 699-705.

Cervixcarcinoom - Postoperatieve chemoradiatie

Uitgangsvraag

Bij patiënten met operatief behandeld cervixcarcinoom stadium Ib/Ila met aanwezigheid van lymfekliermetastasen, heeft postoperatieve chemoradiatie in vergelijking met postoperatieve radiotherapie een betere (ziektevrije) overleving?

Aanbeveling

Er wordt geadviseerd bij patiënten die een radicale hysterectomie hebben ondergaan en waarbij positieve klieren, en/of parametriumgroei en/of positieve resectievlakken worden gevonden, aanvullende radiotherapie op het bekken te combineren met (cisplatine houdende) chemotherapie. In de studie waarop deze aanbeveling is gebaseerd werd gebruik gemaakt van zowel concurrent als sequentiële chemotherapie tijdens en na de adjuvante radiotherapie.

Overwegingen

Professionals hebben bij het cervixcarcinoom weinig ervaring met het chemoradiotherapie schema zoals aanbevolen in de Peters studie: gecombineerd concurrent en sequentiële chemotherapie in de vorm van cisplatine (70 mg/m² q 1 x 4) en 5FU (100 mg/m² q 4 x 4) (professioneel perspectief). Er zijn geen bewijzen dat concurrent chemotherapie met cisplatinum alleen (40 mg/m² x 5) even effectief is.

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat in vergelijking met adjuvante radiotherapie alleen, adjuvante cisplatine-gebaseerde chemoradiotherapie de progressievrije en algehele overleving significant verbetert bij patiënten met een vroeg stadium cervixcarcinoom die een radicale hysterectomie en een pelviene lymfadenectomie hebben ondergaan en risicofactoren hebben voor een recidief (positieve pelviene lymfeklieren en/of positief resectievlak en/of microscopische invasie van het parametrium). Met positieve marges wordt in deze context tumor in het ge-inkte snijvlak bedoeld, over andere marges kunnen geen uitspraken worden gedaan.

Niveau 3: B: Rosa et al. 2009 (5)

Er zijn aanwijzingen dat aanvullende cisplatine-gebaseerde chemoradiotherapie is geassocieerd met een grotere kans op met name hematologische toxiciteit in vergelijking met alleen radiotherapie na chirurgie (veiligheid).

Niveau 3: B: Rosa et al. 2009 (5)

Samenvatting literatuur

Patiënten met een vroeg stadium cervixcarcinoom en risicofactoren zoals een grote tumor, diepe stromale invasie, vaso-invasie, positieve lymfeklieren, parametrium invasie of een positief resectievlak hebben een groter risico op recidief in vergelijking tot patiënten met een vroeg stadium cervixcarcinoom zonder deze risicofactoren (1).

Volgens de SIGN richtlijn uit 2008 moet bij patiënten met positieve lymfeklieren die chirurgie hebben ondergaan voor cervixcarcinoom, adjuvante behandeling worden overwogen met gelijktijdige cisplatine-gebaseerde chemoradiotherapie. SIGN baseert deze aanbeveling op de studies van (Peters, Liu et al. 2000 (2)) en (Monk, Wang et al. 2005 (3)) die hieronder worden beschreven.

Bij patiënten met negatieve lymfeklieren en twee van de volgende risicofactoren moet adjuvante radiotherapie overwogen worden, als de patiënt hiervoor fit genoeg is: 1) meer dan 1/3 stromale invasie; 2) vaso-invasie; 3) tumordiameter > 4 cm. (4)

Na de datum van het literatuuronderzoek van de SIGN richtlijn (2005) is er één Cochrane systematische review verschenen (5) . over patiënten met een vroeg stadium cervixcarcinoom (FIGO-stadium IA2-IIA) met risicofactoren voor recidief. Deze review includeerde drie trials (n=368) (6) (7) en Protocol CE3005 (Cancer Research UK 2001)) waarin adjuvante radiotherapie alleen vergeleken werd met adjuvante radiotherapie en cisplatine-gebaseerde chemotherapie na radicale chirurgie voor vroeg stadium cervixcarcinoom (stadium IA2, IB1 of IIA).

De grootste trial van Peters et al. (2) (n=243) vergeleek gelijktijdige chemoradiotherapie en chemotherapie na afloop van de radiotherapie met radiotherapie alleen. In deze trial hadden de patiënten één of meer van de volgende risicofactoren: positieve pelviene lymfeklieren en/of positief resectievlak en/of microscopische invasie van het parametrium. Het chemotherapieschema in deze trial bestond uit cisplatine op dag 1 en 5-FU op dag 1-4. Het schema werd herhaald op dag 22 tijdens de radiotherapie en nog tweemaal na afloop van de radiotherapie. Protocol CE30054 (n=54) vergeleek gelijktijdige chemoradiotherapie met radiotherapie alleen. Meta-analyse van deze 2 RCT's toonde bij de chemoradiotherapie-arm een significant kleinere sterftkans (HR=0,56; 95% CI: 0,36-0,87) en een significant kleinere kans op ziekteprogressie (HR=0,47; 95% CI: 0,30-0,74) dan in de radiotherapie-arm, zonder heterogeniteit tussen de studies (I²=0% voor beide meta-analyses). De gepoolde RR voor graad 4-toxiciteit in beide studiemarmen was 5,7 (95% CI: 2,1-14,5) zonder studieheterogeniteit (I²=0%), en toonde daarmee een significant grotere kans op ernstige bijwerkingen in de chemoradiotherapie-arm dan in de radiotherapie-arm. Het gaat hierbij vooral om hematologische toxiciteit gr IV (Peters: 16% vs 1%) en nauwelijks GE toxiciteit (5% vs 1%). Opgemerkt moet worden dat er geen data zijn over de late toxiciteit. De mediane follow-up duur varieerde van 29 tot 42 maanden.

Voor één van deze trials (Protocol CE3005)(Cancer Research UK 2001) waren alleen de niet gepubliceerde individuele patiëntendata beschikbaar. Echter, aangezien er geen studieheterogeniteit was, de resultaten in beide studies dezelfde kant op wezen en het risico op bias volgens Rosa et al. beperkt was, is de studie van Peters et al. (2) hier niet apart geëvalueerd.

In de derde studie (n=71) (6) werd chemotherapie gevolgd door radiotherapie, vergeleken met alleen radiotherapie bij patiënten met klinisch stadium IB en IIA cervixcarcinoom, initieel behandeld met radicale hysterectomie en pelviene lymfadenectomie. Deze patiënten hadden positieve pelviene lymfeklieren (1 tot >5). De resultaten lieten geen significant verschil in ziekteprogressie zien (HR=1,34; 95% CI: 0,24-7,66). Deze studie rapporteerde geen data over toxiciteit door de behandeling. De mediane follow-up was 30 maanden. De grootste potentiële bias in de Cochrane review is dat de studie van Peters et al. was gebaseerd op een interimanalyse welke de nulhypothese (geen voordeel van chemotherapie) verwerpt. Het voordeel van de combinatie van radiotherapie en chemotherapie kan hierdoor overschat zijn (8).

In 2005 analyseerde Monk et al. (3) retrospectief de data van de Peters-trial waarbij de histopathologische en klinische factoren werden onderzocht die de kans op recidief zouden kunnen voorspellen. Hun verkennende, hypothesegenererende analyse rapporteerde een hogere 5-jaars overleving in de chemoradiotherapiegroep

(80%) dan in de radiotherapiegroep (66%), een bevestiging van de eerdere resultaten.

De leeftijd van de patiënt, histologisch type of gradering van de tumor waren niet sterk geassocieerd met een gunstig effect van adjuvante chemoradiotherapie. De absolute verbetering in 5-jaars overleving voor adjuvante chemoradiotherapie bij patiënten met een tumor > 2cm was 19% (58% vs. 77%), terwijl dit voor tumoren ≤ 2cm slechts 5% was (77% vs. 82%). Vergelijkbaar, de verbetering in 5-jaars overleving was duidelijker wanneer ten minste 2 lymfeklieren positief waren (55% versus 75%) dan bij patiënten met één lymfekliermetastase (79% versus 83%).

Omdat deze studie retrospectief is, kan geen definitieve conclusie getrokken worden. Een gerandomiseerde studie die de toegevoegde waarde van chemoradiotherapie na radicale hysterectomie onderzoekt bij patiënten met ≥ 2 positieve lymfeklieren is nodig.

Er zijn verder geen andere RCT's gevonden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- 1 - Petignat, P. and M. Roy (2007). "Diagnosis and management of cervical cancer." BMJ 335(7623): 765-768.
- 2 - Peters, W. A., 3rd, P. Y. Liu, et al. (2000). "Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix." J Clin Oncol 18(8): 1606-1613.
- 3 - Monk, B. J., J. Wang, et al. (2005). "Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial." Gynecol Oncol 96(3): 721-728.
- 4 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2008). "Management of cervical cancer. A national clinical guideline SIGN". Edinburgh, SIGN.
- 5 - Rosa, D. D., L. R. Medeiros, et al. (2009). " Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer." Cochrane Database of Systematic Reviews 3(3): CD005342.
- 6 - Tattersall, M. H., C. Ramirez, et al. (1992). "A randomized trial of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy in stage Ib-IIa cervical cancer patients with pelvic lymph node metastases." Gynecol Oncol 46(2): 176-181.
- 7 - Petersen, R. W. and J. A. Quinlivan (2002). "Preventing anxiety and depression in gynaecological cancer: a randomised controlled trial." BJOG 109(4): 386-394.
- 8 - Roca, I., A. P. Caresia, et al. (2005). "Usefulness of sentinel lymph node detection in early stages of cervical cancer." European journal of nuclear medicine and molecular imaging 32(10): 1210-1216.

Fertiliteitspreservatie en adjuvante radiotherapie bij cervixcarcinoom

Uitgangsvraag

Postoperatieve radiotherapie bij adjuvante behandeling na initiële behandeling?

Aanbeveling

Bij fertiliteitspreservatie moeten effecten op de uterus en ovaria onderscheiden worden:

- De effecten op de uterus zijn verminderde functie van de uterus en verhoogde kans op obstetrische complicaties (1). Uteriene dysfunctie wordt beschreven bij 14-30 Gy.
- De effecten op ovaria zijn prematuur ovarieel falen (POF) en dit is vrijwel zeker vanaf 14 Gy. Om strooistraling te beperken is transpositie van de ovaria uit het bekken zinvol. De dosis daalt dan tot 1,3-3,1 Gy voor het ovarium. Indien na primaire ingreep transpositie laparoscopisch plaatsvindt, zijn cystevorming, buikpijn en metastasering (1%) mogelijke complicaties (2) (3) (4).

Gezien het experimentele karakter is invriezen van ovariumweefsel voor deze indicatie nog niet algemeen geaccepteerd. Mogelijk is draagmoederschap een overweging. Ook eiceldonatie lijkt hier niet van toepassing (zie het [Nederlands Netwerk fertiliteitspreservatie](#)).

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Bij fertiliteitspreservatie moeten effecten op de uterus en ovaria onderscheiden worden.

De effecten op de uterus zijn verminderde functie van de uterus en verhoogde kans op obstetrische complicaties (1). Uteriene dysfunctie wordt beschreven bij 14-30 Gy.

De effecten op ovaria zijn prematuur ovarieel falen (POF) en dit is vrijwel zeker vanaf 14 Gy. Om strooistraling te beperken is transpositie van de ovaria uit het bekken zinvol. De dosis daalt dan tot 1,3-3,1 Gy voor het ovarium. Indien na primaire ingreep transpositie laparoscopisch plaatsvindt, zijn cystevorming, buikpijn en metastasering (1%) mogelijke complicaties (2) (3) (4).

Gezien het experimentele karakter is invriezen van ovariumweefsel voor deze indicatie nog niet algemeen geaccepteerd. Mogelijk is draagmoederschap een overweging. Ook eiceldonatie lijkt hier niet van toepassing (zie het [Nederlands Netwerk fertiliteitspreservatie](#)).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Wo, J. Y. and A. N. Viswanathan (2009). "Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73(5): 1304-1312.
- 2 - Morice, P., L. Juncker, et al. (2000). "Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination." *Fertil Steril* 74(4): 743-748.
- 3 - Lobo, R. A. (2005). "Potential options for preservation of fertility in women." *N Engl J Med* 353(1): 64-73.
- 4 - Wallace, W. H., A. B. Thomson, et al. (2005). "Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62(3): 738-744.

Cervixcarcinoom - Nacontrole en nazorg

In de praktijk worden de begrippen nacontrole, nazorg en follow-up niet altijd duidelijk van elkaar onderscheiden. In het rapport van de Gezondheidsraad 'Nacontrole in de oncologie' worden de begrippen nazorg en nacontrole gedefinieerd (Gezondheidsraad 2007).

Nazorg is een essentieel onderdeel van de individuele patiëntenzorg na behandeling voor kanker. Het behelst drie elementen:

1. Voorlichting, begeleiding, ingaan op klachten en symptomen, signaleren van directe of late effecten van ziekte en behandeling en aandacht voor sociale gevolgen.
2. Detectie van nieuwe manifestaties van de primair behandelde kanker of nieuwe daarmee geassocieerde maligniteiten.
3. Evaluatie van het medisch handelen en de gevolgen daarvan.

Nazorg is ook voorzorg. Fysieke en psychosociale gevolgen van kanker en de behandeling daarvan kunnen al direct na diagnose en tijdens behandeling optreden. Tijdige behandeling van klachten door vroegsignalering startend direct na diagnose kan ziektelast verminderen en erger voorkomen.

Het initiatief voor een contact kan zowel uitgaan van de arts als van de patiënt. Nazorg heeft als eerste doel om ziektelast te beperken door verbetering van de kwaliteit van leven en verlenging van de levensduur. In dit hoofdstuk worden de drie elementen van nazorg gehanteerd, zoals gedefinieerd door de Gezondheidsraad. *Nacontrole* is gedefinieerd als de programmatische aanpak van nazorg, die bestaat uit terugkerende contacten tussen de patiënt en zijn behandelaren en die verband houdt met de behandelde vorm van kanker. Dit hoofdstuk is gebaseerd op de richtlijn Herstel na Kanker (IKNL, 2011), de richtlijn Detecteren behoefte psychosociale zorg (IKNL, 2010) en de richtlijn Oncologische revalidatie (IKNL, 2011).

Deze module is onderverdeeld in submodules en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u op de submoduletitel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Cervixcarcinoom - Gevolgen en aanpak 1e jaar

Uitgangsvraag

Gevolgen en aanpak 1e jaar bij cervixcarcinoom?

Aanbeveling

Vroege gevolgen vragen aanpak

De vroege gevolgen van kanker (zowel fysiek als psychosociaal) vergen een systematische aanpak. Deze bestaat uit:

- regelmatig signaleren van de vroege gevolgen van kanker met behulp van (gevalideerde) signaleringsinstrumenten, startend vanaf diagnose.
- informeren van de patiënt over de mogelijke klachten en behandelingen via zelfmanagement en professionele zorg.
- behandelen van de vroege gevolgen en verwijzen op indicatie.

Heroverweging na één jaar en informatie over late gevolgen

- Verken één jaar na afronding van de primaire kankerbehandeling de resterende gevolgen van (de behandeling van) kanker en de behoefte aan nazorg hierbij, en sluit het nazorgtraject zo mogelijk af. Zo nodig kan dit leiden tot een deelscenario voor nazorg of tot verwijzing.
- Geef bij het afsluiten van de nazorg de patiënt en haar huisarts goede voorlichting en instructie over mogelijke late gevolgen en hoe daarmee om te gaan. Informeer de patiënt bij welke zorgverlener zij bij het optreden van klachten terecht kan en neem dit op in het nazorgplan.
- Zorg voor overdracht naar de huisarts.

Individueel nazorgplan (zie voorbeeld in Bijlage 12)

- Geadviseerd wordt om voor elke patiënt een individueel nazorgplan te maken dat is afgestemd op haar restklachten en behoeften.
- Het nazorgplan wordt ingezet, ten minste op de volgende momenten: bij ontslag uit het ziekenhuis, bij de afronding van de primaire kankerbehandeling, bij heroverweging van de nazorg één jaar na afronding van de behandeling, en indien wijzigingen optreden in de medisch en/of psychosociale situatie van de patiënt of andere momenten van heroverweging van de nazorg.
- Geadviseerd wordt om het nazorgplan van de patiënt op te nemen in elektronische databases en dossiers en te gebruiken voor interdisciplinaire overdracht (o.a. huisarts).

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

De Gezondheidsraad concludeert dat veel patiënten na een, in opzet, curatieve behandeling voor kanker met klachten kampen (Gezondheidsraad 2007). Deze klachten kunnen beperkt dan wel uitgebreid zijn, zowel van lichamelijke als psychische aard zijn, en vroeg dan wel later optreden. Het gaat hierbij veelal om lichamelijke gevolgen die duidelijk verbonden zijn aan de specifieke aard van de kanker en van de behandeling, psychosociale problemen en algemene klachten. Bij deze richtlijn is er specifiek gekeken naar seksuele dysfunctie.

Algemene problemen kunnen zijn op het gebied van relaties met partner en gezin, sociale contacten, problemen met maatschappelijke participatie, arbeidsparticipatie en financiële problemen.

Vroege gevolgen

Vroege gevolgen zijn die gevolgen die de patiënt direct na diagnose en tijdens behandeling of in de eerste periode (tot één jaar) na de behandeling ervaart. De Gezondheidsraad stelt dat tijdige behandeling door vroege signalering, de ziektelast van vroege gevolgen kan verminderen. De zorg met betrekking tot vroege gevolgen valt primair onder de verantwoordelijkheid van de behandelend specialist. Uiteraard kunnen hierbij andere hulpverleners ingeschakeld worden.

Voorbeelden van vroege gevolgen bij de behandeling van cervixcarcinoom zijn seksuele dysfunctie, infertiliteit, lymfoedeem, vervroegde overgang (1), Kwaliteitscriteria Stichting Olijf. Bij chemotherapie kunnen er klachten zijn van neuropathie, misselijkheid, braken en infecties.

Psychische klachten die voorkomen zijn problemen met concentratie en geheugen, angst, depressie, woede, verdriet, verminderd zelfbeeld, problemen met seksualiteit en infertiliteit, vermoeidheid, eenzaamheid, twijfels over de prognose en psychische problemen met betrekking tot controles (Richtlijn Herstel na Kanker; Kwaliteitscriteria Stichting Olijf). Wanneer gekeken wordt naar kwaliteit van leven hebben patiënten behandeld met radiotherapie meer klachten dan patiënten behandeld met chirurgie met of zonder chemotherapie (2).

Late gevolgen

Late gevolgen zijn die gevolgen die nog niet bestaan, of althans nog geen klachten geven, bij het einde van de behandeling. Zolang onduidelijk is of de detectie van deze late gevolgen in een asymptomatische fase voor de patiënt gezondheidswinst oplevert, bestaat er onvoldoende rechtvaardiging om alle patiënten langdurig onder controle te houden. Het is van belang de patiënt en haar huisarts goede voorlichting en instructie over mogelijke late gevolgen te geven en hoe daarmee om te gaan. De patiënt moet geïnformeerd worden bij welke zorgverlener zij bij het optreden van deze klachten terecht kan.

Voorbeelden van late gevolgen zijn lymfoedeem, pijn/neuropathie, klachten van het bewegingsapparaat, en chronische moeheid. Blaasproblemen na bestraling kunnen bestaan uit incontinentie, dysurie, haematurie, ulceratie en kans op perforatie en fistel vorming. Gastro-intestinale gevolgen van pelviene radiotherapie zijn vooral acute en late proctitis en adhesies in de dunne darm die acute of chronische obstructie kunnen veroorzaken. Klachten zijn diarree, faecale incontinentie, pijn en overgeven.

Al deze klachten kunnen echter ook al in een vroege fase optreden. De onderverdeling vroege en late gevolgen is niet altijd goed te maken, vroege gevolgen kunnen blijvende gevolgen worden.

Signalering

Nazorg begint met het systematisch signaleren van klachten. Een basisset van klachtensignalering dient bij elke patiënt standaard toegepast te worden. In de richtlijn Detecteren van behoefte aan psychosociale zorg (NVPO, 2009) wordt een signaleringsinstrument (de Lastmeter) aanbevolen. Aanvullend kunnen signalerings- en diagnostische instrumenten worden ingezet voor specifieke klachten. Voor deze instrumenten wordt verwezen naar de richtlijn Oncologische revalidatie (IKNL, 2011).

Zelfmanagement

Veel nazorg is zelfzorg door de patiënt. Zorgprofessionals hebben de belangrijke taak de patiënt te ondersteunen in deze zelfzorg, het zogenaamde zelfmanagement. Informatie over diagnose en behandeling blijkt meestal goed voorhanden, maar informatie betreffende psychosociale gevolgen, gevolgen op langere termijn, leefstijl en financiële consequenties is vaak gebrekkig. Zorgverleners kunnen de besluitvorming van patiënten ondersteunen door het gebruik van nazorgplannen (zie bijlage 12 Voorbeeld nazorgplan cervixcarcinoom) en verwijzingen naar betrouwbare bronnen voor informatie (bijvoorbeeld patiëntenfolders van NVOG en KWF) (3). Bij de patiëntenvereniging kan men terecht voor informatie, lotgenotencontact en belangenbehartiging. De patiëntenvereniging voor vrouwen met gynaecologische kanker is Stichting Olijf (<http://www.olijf.nl/>). Leefstijladviezen en -interventies kunnen de kwaliteit van leven van patiënten bevorderen en kunnen mogelijk het risico op late gevolgen van kanker en op andere ziekten verlagen (4). Denk hierbij onder andere aan stop-met-roken interventies.

Behandeling

Naast de standaardbegeleiding, zoals voorlichting, steun en advies bij zelfzorg, zijn verschillende specifieke behandelingen voor lichamelijke, psychische en sociale gevolgen van kanker effectief gebleken. Bij lymfoedeem wordt het gebruik van ontstuwings therapie met manuele lymfdrainage aanbevolen. Behandelingsmogelijkheden van blaasproblemen zijn katheterisatie en indien nodig antibiotica of operatie (1). Mogelijkheden voor behandeling van gastro-intestinale klachten zijn toilettraining, biofeedback en medicatie. Ten aanzien van hormonale substitutie dient HRT (Hormone Replacement Therapy) gegeven te worden aan alle vrouwen die cervixcarcinoom hebben gehad en door de behandeling vroegtijdig in de overgang gekomen zijn. Contra-indicaties zijn mamma- en endometriumcarcinoom. Ploch vond in zijn onderzoek onder 120 vrouwen zonder ovariumfunctie, die behandeld waren wegens cervixcarcinoom (stadium I en II), dat noch de recidiefkans, noch de vijfjaarsoverleving negatief werd beïnvloed door HRT (5). Naast medicamenteuze behandeling van klachten zijn psychologische behandeling en oncologische revalidatie in te zetten bij klachten en ter verbetering van de kwaliteit van leven. In de richtlijn Oncologische revalidatie (IKNL, 2011) zijn beslisbomen opgenomen voor de verwijzing en revalidatie bij specifieke klachten. De blauwdruk Kanker en Werk (NVAB, 2009) geeft aanbevelingen voor arbeidsre-integratie. De richtlijn cervix- en endometriumcarcinoom van de Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie omvat tumorspecifieke voedingsaandachtspunten en voedings- en dieetadviezen.

Heroverweging na één jaar

Gemiddeld genomen nemen algemene klachten en klachten van distress af in de loop van één tot twee jaar (6). Het advies is dan ook om één jaar na afronding van de primaire kankerbehandeling de systematiek van signalering en nazorg ten aanzien van restklachten te heroverwegen en zo mogelijk af te sluiten. Zo nodig kan dit leiden tot een deelscenario voor nazorg of tot verwijzing.

Individueel nazorgplan

Het advies van de Gezondheidsraad is om na afloop van de kankerbehandeling voor elke patiënt een nazorgplan te maken, dat ter beschikking komt van de patiënt, de huisarts en andere betrokken partijen. Het nazorgplan bevat op zijn minst informatie over lichamelijke en psychosociale gevolgen van ziekte en behandeling, over de wenselijkheid en inrichting van de nazorg, het moment van heroverweging en over blijvende aandachtspunten. Het individuele nazorgplan is tumorspecifiek gemaakt voor cervixcarcinoom en is opgenomen in bijlage 12.

Een herziening van het nazorgplan is nodig indien nieuwe gegevens bekend zijn over de (late) gevolgen van kanker en als zich nieuwe zorgvragen voordoen. Bijvoorbeeld het moment van heroverweging van de nazorg, een jaar na afronding van de primaire behandeling. Als vervolgens de nazorg wordt afgesloten, wordt aanvullende informatie in het nazorgplan opgenomen: mogelijk specifieke late gevolgen van de behandeling, signalen die aanleiding moeten zijn om een arts te raadplegen en de afspraken over de coördinatie en taakverdeling tussen hulpverleners.

Het standaard opnemen van nazorgplannen van patiënten in elektronische databases en dossiers biedt een goede mogelijkheid voor monitoring van zorgpatronen, evaluatie van kwaliteit en beleidsontwikkeling (7).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Maher, E. J. and A. Denton (2008). "Survivorship, late effects and cancer of the cervix." Clin Oncol (R Coll Radiol) 20(6): 479-487.
- 2 - Goncalves, V. (2010). "Long-term quality of life in gynecological cancer survivors." Curr Opin Obstet Gynecol 22(1): 30-35.
- 3 - Hoffman, B. and E. Stovall (2006). "Survivorship perspectives and advocacy." J Clin Oncol 24(32): 5154-5159.
- 4 - Demark-Wahnefried, W., B. M. Pinto, et al. (2006). "Promoting health and physical function among cancer survivors: potential for prevention and questions that remain." J Clin Oncol 24(32): 5125-5131.
- 5 - Ploch, E. (1987). "Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment." Gynecol Oncol 26(2): 169-177.
- 6 - Stanton, A. L. (2006). "Psychosocial concerns and interventions for cancer survivors." J Clin Oncol 24(32): 5132-5137.
- 7 - Earle, C. C. (2007). "Long term care planning for cancer survivors: a health services research agenda." J Cancer Surviv 1(1): 64-74.

Cervixcarcinoom - Detectie nieuwe kankermanifestaties

Dit subhoofdstuk is onderverdeeld in paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Cervixcarcinoom - Termijn van optreden

Uitgangsvraag

Termijn van optreden recidief bij cervixcarcinoom?

Aanbeveling

In de systematische review van Elit et al. varieerde het recidiefpercentage na behandeling voor vroeg stadium cervixcarcinoom van 8-26% (betreft loco-regionaal recidief en metastasen op afstand) (1). In 6 studies waarbij 90% of meer van de patiënten stadium IB heeft, varieerde het recidief percentage van 10-18%. 14-57% van de recidieven werden in het bekken gevonden; en 15-61% van de recidieven waren metastasen op afstand of op meerdere plaatsen (onder andere lymfeklieren, longen, lever en bot). De mediane tijd tot aan een recidief na primaire behandeling/diagnose van cervixcarcinoom varieerde van 7 tot 36 maanden (1). Voor symptomatische patiënten was dit 14-36 maanden en voor asymptomatische patiënten 11-24 maanden. In de eerste twee jaar werd 62-89% van alle recidieven gevonden; in de eerste drie jaar 75-85%; en in de eerste vijf jaar 89-99%. De volgende klachten of symptomen kunnen optreden bij locoregionaal recidief cervixcarcinoom: vaginaal bloedverlies, veranderde of toegenomen afscheiding, pijn lokaal in bekken of uitstralend naar rug of benen, toename of ontstaan van lymfoedeem benen (met name eenzijdig, optredend), trombosebeen.

Tabel 1: percentage opgespoorde recidieven na behandeling van cervixcarcinoom

Eerste twee jaar	62-89%
Eerste drie jaar	75-85%
Eerste vijf jaar	89-99%

Opmerking: als gevolg van verschillende primaire studies in de review sluiten deze getallen niet op elkaar aan.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat 8-26% van de patiënten behandeld voor vroeg stadium cervixcarcinoom een recidief krijgt.

Niveau 3: B Elit et al. 2009 (1)

Er zijn aanwijzingen dat 89% van een recidief cervixcarcinoom binnen twee jaar na primaire behandeling wordt opgespoord.

Niveau 3: B Elit et al. 2009 (1)

Samenvatting literatuur

In de systematische review van Elit et al. varieerde het recidiefpercentage na behandeling voor vroeg stadium

cervixcarcinoom van 8-26% (betreft loco-regionaal recidief en metastasen op afstand) (1). In 6 studies waarbij 90% of meer van de patiënten stadium IB heeft, varieerde het recidief percentage van 10-18%. 14-57% van de recidieven werden in het bekken gevonden; en 15-61% van de recidieven waren metastasen op afstand of op meerdere plaatsen (onder andere lymfeklieren, longen, lever en bot).

De mediane tijd tot aan een recidief na primaire behandeling/diagnose van cervixcarcinoom varieerde van 7 tot 36 maanden (1). Voor symptomatische patiënten was dit 14-36 maanden en voor asymptomatische patiënten 11-24 maanden.

In de eerste twee jaar werd 62-89% van alle recidieven gevonden; in de eerste drie jaar 75-85%; en in de eerste vijf jaar 89-99%.

De volgende klachten of symptomen kunnen optreden bij locoregionaal recidief cervixcarcinoom: vaginaal bloedverlies, veranderde of toegenomen afscheiding, pijn lokaal in bekken of uitstralend naar rug of benen, toename of ontstaan van lymfoedeem benen (met name eenzijdig, optredend), trombosebeen.

Tabel 1: percentage opgespoorde recidieven na behandeling van cervixcarcinoom

Eerste twee jaar	62-89%
Eerste drie jaar	75-85%
Eerste vijf jaar	89-99%

Opmerking: als gevolg van verschillende primaire studies in de review sluiten deze getallen niet op elkaar aan.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

1 - Elit, L., A. W. Fyles, et al. (2009). "Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review." Gynecol Oncol 114(3): 528-535.

Cervixcarcinoom - Behandeling nieuwe manifestaties

Uitgangsvraag

Behandeling nieuwe manifestaties bij cervixcarcinoom?

Aanbeveling

Zie aanbevelingen hoofdstuk Diagnostiek en behandeling lokaal/locoregionaal recidief.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Zie conclusies hoofdstuk Diagnostiek en behandeling lokaal/locoregionaal recidief.

Samenvatting literatuur

Zie literatuurbespreking modules Diagnostiek en behandeling lokaal/locoregionaal recidief.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Cervixcarcinoom - Vroegdetectie

Uitgangsvraag

Vroegdetectie bij cervixcarcinoom?

Aanbeveling

Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden die over overleving of kwaliteit van leven rapporteerden. Bij observationele studies bestaat er risico op lead time bias en length time bias.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Het aannemelijk is dat de overleving vanaf primaire behandeling/diagnose van patiënten die asymptomatisch waren ten tijde van de diagnose recidief beter is dan de overleving vanaf primaire behandeling/diagnose van patiënten die symptomatisch waren ten tijde van de diagnose recidief.

Gerandomiseerde studies zijn echter nodig om directe uitspraken te kunnen doen of het zinvol zou kunnen zijn om recidief eerder op te sporen.

Niveau 2: B Bodurka-Bevers et al. 2000 (7); Zola et al. 2007 (8)

Samenvatting literatuur

Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden die over overleving of kwaliteit van leven rapporteerden. Bij observationele studies bestaat er risico op lead time bias en length time bias.

De lead time is de tijd tussen detectie van een asymptomatisch recidief en het ontstaan van symptomen. Bij lead time bias lijkt er een langere overleving te bestaan bij het gebruik van (in dit geval) screening op recidief, terwijl er in werkelijkheid alleen een langere tijd is waarin er weet is van het recidief. Het risico op lead time bias kan (in observationele studies) worden omzeild door niet naar de overleving vanaf de detectie van een recidief te kijken, maar naar overleving vanaf de primaire diagnose/therapie. Length time bias bestaat uit het feit dat patiënten met snel groeiende tumoren (die vaak een slechtere prognose hebben) een kortere asymptomatische fase hebben dan langzaam groeiende tumoren. Langzaam groeiende tumoren worden hierdoor vaker gediagnosticeerd door middel van screening en zullen de overleving van screen-gedetecteerde recidieven vertekenen. Men kan proberen voor length time bias te corrigeren door een multivariate analyse uit te voeren waarin de tumorkarakteristieken en prognose worden betrokken.

Om echter een evaluatie te doen zonder deze vormen van bias zijn gerandomiseerde studies nodig.

Eén systematische review evalueerde de aard en de frequentie van follow-up na primaire behandeling (1).

Deze review vond ook geen gerandomiseerde of gecontroleerde studies, en includeerde 17

ongecontroleerde, retrospectief observationele studies met zeer verschillende patiëntenpopulaties. De frequentie van follow-up was meestal iedere 3-4 maanden in de eerste twee jaar, elk half jaar tot vijf jaar en jaarlijks tot 10 jaar na de primaire behandeling.

Deze review beschrijft een mediane overleving van 8-38 maanden na een recidief voor symptomatische patiënten; voor asymptomatische patiënten varieerde dat tussen de acht maanden tot een mediane overleving die nog niet was bereikt na 53 maanden follow-up (1). Acht studies, beschreven in deze review, die na 1995 werden gepubliceerd, worden in meer detail beschreven in tabel 1. Van deze acht studies rapporteerden zeven studies data over overleving. Hierbij werden echter de gegevens over de behandeling niet meegenomen. Verder werd hierbij geen onderscheid gemaakt tussen locoregionaal recidief en metastasen op afstand. In slechts enkele studies werd rekening gehouden met de lead time en length time.

In vier van de zeven observationele studies werd geen verschil in overleving gevonden tussen asymptomatische en symptomatische patiënten (2) (3) (4) of tussen patiënten die zelf een afspraak maakten of tijdens een routine follow-up werden gediagnosticeerd (5). Deze resultaten lijken echter niet valide:

- Al deze studies waren klein (minder dan 100 patiënten met een recidief).
- Al deze studies hielden bij het berekenen van de overleving niet duidelijk rekening met de lead time.
- Slechts één van de vier studies (5) corrigeerde voor vertekende factoren in een multivariate analyse (zoals leeftijd, stadium en postoperatieve adjuvante therapie). De subgroepen waren hierbij echter zo klein, dat deze resultaten weinig betrouwbaar zijn.

Drie van de zeven observationele studies vonden wel een verschil in overleving tussen asymptomatische en symptomatische patiënten.

Eén kleine studie (n=27 recidieven) zonder multivariate analyse vond een lagere sterfte bij asymptomatische patiënten vergeleken met symptomatische patiënten (6).

Twee grote series (n=133, n=327 recidieven) vonden een significant langere overleving (vanaf de primaire behandeling) voor asymptomatische patiënten met een recidief, in vergelijking met symptomatische patiënten met een recidief (7) (8). Beide studies corrigeerden voor vertekende factoren met een multivariate analyse (onder andere stadium, tumorgrootte en lymfeklierstatus). Ook hielden ze rekening met de lead time, waardoor de resultaten valide lijken.

Bodurka bekeek retrospectief 133 patiënten met recidief cervixcarcinoom (7). Primair hadden deze patiënten stadium IB. 86% van de patiënten was symptomatisch en 14% asymptomatisch. 30% van de patiënten was aanvankelijk behandeld met chirurgie als primaire behandeling; 70% van de patiënten kreeg aanvankelijk radiotherapie als primaire behandeling. De mediane overleving vanaf primaire diagnose was 31 maanden voor symptomatische en 83 maanden voor asymptomatische patiënten ($p < 0.001$).

- Zola beschreef retrospectief 327 patiënten met recidief cervixcarcinoom (8). Primair hadden 36% van de patiënten stadium IB1, 45% stadium IB2-IIB, 14% > IIB en 6% onbekend. 50% van de patiënten was symptomatisch en 50% was asymptomatisch. 36% van de patiënten had primaire neo-adjuvante chemotherapie ondergaan gevolgd door chirurgie met of zonder adjuvante behandeling (radiotherapie of chemotherapie); 28% had chirurgie ondergaan met adjuvante radiotherapie; 26% had alleen chirurgie ondergaan; 7% chemoradiotherapie en 3% alleen radiotherapie. De mediane overall survival vanaf primaire behandeling was 37 maanden voor symptomatische versus 109 maanden voor asymptomatische patiënten ($p = 0.00001$).

Dat asymptomatische patiënten, gerekend vanaf de primaire diagnose/behandeling, een betere overleving

hebben dan symptomatische patiënten, is mogelijk een aanwijzing voor een hogere behandel-effectiviteit van een vroeg gediagnosticeerd recidief.

In één van deze twee grote series werd een betere mediane overleving (na diagnose van recidief) gevonden voor patiënten met een asymptomatisch recidief in de longen, in vergelijking tot patiënten met een symptomatisch recidief in de longen (7).

Asymptomatische patiënten met een longrecidief overleefden een mediane kleine 3 jaar sinds de diagnose recidief, tegenover een mediaan van 1 jaar voor symptomatische patiënten ($p=0.02$). Hierbij werd echter geen rekening gehouden met de lead time, dus deze resultaten lijken niet valide.

Tabel 1. Aantal asymptomatische patiënten met een recidief cervixcarcinoom, aantal gevonden met routine follow-up en verschil in overleving. Gegevens uit acht primaire studies

Studie	N met recidief	Asymptomatisch	Gevonden met routine follow-up	Routine follow up bestond uit *	Verskil in overleving	Rekening houdend met lead time	Multi-variate analyse
(Ansink, de Barros Lopes et al. 1996) (9)	112	18%	26%	Anamnese LO	Niet gerapporteerd	Nee	Nee
(Bodurka Bevers, Morris et al. 2000) (7)	133	14%	Niet gerapporteerd	Anamnese LO Uitstrijkje X-thorax	Ja: Mediane overleving sinds de <u>primaire diagnose</u> was 31 maanden voor symptomatische patiënten vs. 83 maanden voor asymptomatische patiënten ($p<0,001$)	Ja	Ja

(Duyn, Van Eijkeren et al. 2002) (3)	47	13%	32%	Anamnese LO (Uitstrijkje) (Bloedonderzoek)	Nee: Geen verschil tussen patiënten die zelf een afspraak maakten en patiënten die in de routine follow-up werden gediagnosticeerd	Nee	Nee
(Esajas, Duk et al. 2001) (2)	35	14%	54%	Anamnese LO Bloedonderzoek	Nee: Geen verschil tussen patiënten die symptomen hadden en patiënten die alleen een SCC antigeen verhoging hadden	Nee	Nee
(Lim, Howells et al. 2004) (5)	53	4%	15%	Anamnese LO	Nee: Geen verschil tussen patiënten die zelf een afspraak maakten en patiënten die in de routine follow-up werden gediagnosticeerd	Nee	Ja
(Morice, Deyrolle et al. 2004) (4)	45	16%	9%	Anamnese LO Uitstrijkje (X-thorax) (Echo abdomen en bekken)	Nee: Geen verschil tussen symptomatische en asymptomatische patiënten	Nee	Nee

(Samlal, Van Der Velden et al. 1998) (6)	27	33%	36%	Anamnese LO Uitstrijkje En in patiënten die bestraling hadden ondergaan ook X thorax en echo van de nieren	Ja: 94% van de symptomatische patiënten overleed, tegenover 56% van de asymptomatische patiënten (significant verschil)	Nee	Nee
(Sartori, Pasinetti et al. 2007 (10); Zola, Fuso et al. 2007) (8)	327	50%	70%	Anamnese LO Uitstrijkje (Bloedonderzoek) (Echografie) (X-thorax) (CT abdomen en bekken) (MRI)	Ja: De mediane overleving sinds de <u>primaire diagnose</u> was 37 maanden voor symptomatische patiënten vs. 109 maanden voor asymptomatische patiënten (p<0,001)	Ja	Ja
<i>Mediaan</i>		15%	32%				

* Onderzoeken tussen haakjes waren niet standaard, of niet standaard in elk deelnemend centrum

Ook geen tekenen tijdens het lichamelijk onderzoek. Afkortingen: LO: lichamelijk onderzoek

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Elit, L., A. W. Fyles, et al. (2009). "Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review." Gynecol

Oncol 114(3): 528-535.

2 - Esajas, M. D., J. M. Duk, et al. (2001). "Clinical value of routine serum squamous cell carcinoma antigen in follow-up of patients with early-stage cervical cancer." J Clin Oncol 19(19): 3960-3966.

3 - Duyn, A., M. Van Eijkeren, et al. (2002). "Recurrent cervical cancer: detection and prognosis." Acta Obstet Gynecol Scand 81(8): 759-763.

4 - Morice, P., C. Deyrolle, et al. (2004). "Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy." Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 15(2): 218-223.

5 - Lim, K. C., R. E. Howells, et al. (2004). "The role of clinical follow up in early stage cervical cancer in South Wales." BJOG 111(12): 1444-1448.

6 - Samlal, R. A., J. Van Der Velden, et al. (1998). "Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy: an analysis of clinical aspects and prognosis." International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society 8(1): 78-84.

7 - Bodurka-Bervers, D., M. Morris, et al. (2000). "Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis." Gynecologic oncology 78(2): 187-193.

8 - Zola, P., L. Fuso, et al. (2007). "Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical cancer relapses diagnosis? An Italian multicenter retrospective analysis." Gynecol Oncol 107(1 Suppl 1): S150-154.

9 - Ansink, A., A. de Barros Lopes, et al. (1996). "Recurrent stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow up surveillance." British journal of obstetrics and gynaecology 103(11): 1156-1158.

10 - Sartori, E., B. Pasinetti, et al. (2007). "Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients." Gynecol Oncol 107(1 Suppl 1): S241-247.

Cervixcarcinoom - Diagnostiek nieuwe manifestaties

Overwegingen

De follow-up na behandeling van cervixcarcinoom is veilig, indien het routine gynaecologisch onderzoek betreft en eventueel bloedafnames. Ook het verrichten van beeldvorming is veilig, mits aandacht voor eventueel allergische reacties en benodigde voorbereidingen bij verminderde nierfunctie (in geval van contrasttoediening).

De routinecontroles kunnen echter angst of pre-occupatie voor recidief geven bij de patiënt en daardoor een negatief effect hebben op de kwaliteit van leven. Anderzijds kan een patiënt het ook als zeer " veilig" ervaren en de hoop hebben dat hiermee een recidief eerder wordt ontdekt en daardoor beter behandelbaar zou zijn. Dit zou voor de patiënt de kwaliteit van leven kunnen verbeteren, door het geven van geruststelling (patiënten perspectief).

Echter, er is geen bewijs dat het recidief met routinecontroles ook daadwerkelijk eerder wordt ontdekt en een verbeterde prognose geeft. De controle is in feite niet meer dan een momentopname (professioneel perspectief).

De routinecontroles en met name de additionele onderzoeken zijn duur en er is geen bewijs dat dit bijdraagt aan verbetering van de prognose en kwaliteit van leven. SCC antigeenbepaling heeft daarentegen een laag toegevoegd kostenaspect (kosteneffectiviteit).

Organisatorisch is de follow-up te regelen; het vergt echter de nodige organisatie en afspraken (organisatie). Op maatschappijniveau is er geen bewijs dat routinecontroles en follow-up een positieve bijdrage leveren aan de kwaliteit van leven en prognose, en daarmee geen bewijs dat er gezondheidswinst is (maatschappij).

Onderbouwing

Conclusies

Het is aannemelijk dat slechts een klein deel van de patiënten met recidief cervixcarcinoom (mediaan 15%) asymptomatisch is ten tijde van detectie van het recidief.

Niveau 2: B Ansink et al. 1996 (14), Bodurka-Bevers et al. 2000 (3), Duyn et al. 2002 (2), Esajas et al. 2001 (12), Lim (15) et al. 2004, Morice et al. 2004 (7), Samlal et al. 1998 (5), Sartori et al. 2007 (6); Zola et al. 2007 (16)

Het is aannemelijk dat het merendeel van de recidieven kan worden aangetoond door middel van lichamelijk onderzoek (29-71%).

Niveau 2: B Bodurka-Bevers et al. 2000 (3), Morice et al. 2004 (7)

PET

Er zijn tegengestelde aanwijzingen dat PET een recidief cervixcarcinoom accuraat kan uitsluiten bij patiënten met een klinische verdenking op recidief cervixcarcinoom (sensitiviteit 96%; 95%CI 87-99%).

Niveau 3: B Havrilesky et al. 2005 (8)

Er zijn aanwijzingen dat PET een recidief cervixcarcinoom niet accuraat kan aantonen bij patiënten met een klinische verdenking op recidief cervixcarcinoom (specificiteit 81% (95% CI 58-94%).

Niveau 3: B Havrilesky et al 2005 (8)

SCC Antigeen

Het is aannemelijk dat SCC antigeen een recidief accuraat kan aantonen (mediane specificiteit 96%; range 96-98%) maar niet accuraat kan uitsluiten (mediane sensitiviteit 74%; range 61-95%).

Niveau 2: B Esajas et al. 2001 (12); Chan et al. 2002 (11); Forni al. 2007 (9); Yoon et al. 2010 (10)

Er zijn aanwijzingen dat SCC antigeen in combinatie met een gynaecologisch onderzoek een recidief cervixcarcinoom accuraat kan uitsluiten (sensitiviteit 95%) en aantonen (specificiteit 96%).

Niveau 3: B Forni et al. 2007 (9)

Uitstrijkje

Er zijn aanwijzingen dat post-trachelectomie uitstrijkjes een centraal recidief cervixcarcinoom accuraat kunnen aantonen (specificiteit 100%) maar niet kunnen uitsluiten (sensitiviteit 66%).

Niveau 3: B Chien et al. 2005 (13)

Bij het formuleren van de conclusies is een grens van 90% aangehouden:

- voor een sensitiviteit van $\geq 90\%$ is de conclusie dat er aanwijzingen zijn dat de test het kan uitsluiten als de test een negatieve test uitslag geeft
- voor een specificiteit van $\geq 90\%$ is de conclusie dat er aanwijzingen zijn dat de test het kan aantonen als de test een afwijkende uitslag geeft

Samenvatting literatuur

De systematische review van Elit et al. beschreef 17 retrospectieve studies, waarin voor alle studies tezamen 29-71% van de recidieven met een lichamelijk onderzoek werd ontdekt; met een X-thorax 20-47%; met CT 0-34%; met een vaginale uitstrijk 0-17%; met echo 0-2%; met een intraveneus pyelogram 0%; met behulp van tumormarkers 0-26%; en met andere onderzoeken 11-33% (1). Hierbij werd geen onderscheid gemaakt tussen locoregionaal recidief en metastasen op afstand.

Als de acht van de 17 door Elit geïnccludeerde studies in meer detail worden bekeken (zie tabel 1), waren veruit de meeste patiënten symptomatisch ten tijde van de diagnose recidief. Een mediaan van 15% (range: 4-50%) van de patiënten was asymptomatisch (Tabel 1). Daarnaast had in één studie waarin dat werd beschreven (2) een klein deel (9%) van de asymptomatische patiënten tekenen van een recidief bij lichamelijk onderzoek.

- Wat betreft lokale recidieven werden in één studie alle acht asymptomatische recidieven in het kleine bekken met lichamelijk onderzoek gevonden (3).
- In een andere studie werden twee van de zeven asymptomatische lokale recidieven met lichamelijk onderzoek gevonden; één lokaal recidief werd met een uitstrijkje gevonden, twee lokale recidieven met X-thorax en twee met CT (4).
- Samlal et al. beschreven dat 41% van alle recidieven met behulp van een lichamelijk onderzoek werd gevonden en 52% met een routine radiologisch onderzoek (5). In deze studie werd in de routine follow-up een X-thorax en een echo van de urinewegen verricht bij patiënten die radiotherapie hadden ondergaan.
- In een serie recidieven beschreven door Sartori et al. was de diagnose gebaseerd op een CT in 41% van de recidieven; op een lichamelijk onderzoek in 27%; op een echo in 10%; op histologie in 8%; op een X-

thorax in 6%; op een MRI in 5% en op cytologie in 3% van de recidieven (6). Een mediaan van 32% (range: 9-70%) van de diagnoses recidief werd ten tijde van een routine follow-up gesteld (Tabel 1).

- Asymptomatische longmetastasen werden in alle beschreven gevallen (respectievelijk n=8 en n=2) met een X-thorax gevonden (3) (7).

Geen van deze studies evalueerde de accuraatheid van verschillende diagnostische technieken voor het stellen van de diagnose recidief.

PET voor de detectie van recidief (lokaal of op afstand) cervixcarcinoom

Er zijn geen studies gevonden die de waarde van PET onderzoeken op de overleving bij de detectie van recidief cervixcarcinoom.

Eén systematische review evalueerde PET voor het opsporen van een recidief cervixcarcinoom (8). Er werden zes retrospectieve studies geïnccludeerd. De sensitiviteit van PET was 96% (95% CI: 87-99%) en de specificiteit 81% (95% CI: 58-94%) in een meta-analyse van drie studies die de detectie van een recidief bij patiënten met een klinische verdenking evalueerden. Wanneer er geen klinische verdenking was, was de sensitiviteit van PET 92% (95% CI: 77-98%) en de specificiteit 75% (95% CI: 69-80%), meta-analyse van 2 studies). Voor één van de zes geïnccludeerde studies werd geen onderscheid gemaakt tussen patiënten met of zonder klinische verdenking. In deze studie was de sensitiviteit van PET 100% (specificiteit 77%).

SCC antigeen voor de detectie van recidief cervix carcinoom

Er zijn geen goede studies gevonden die de waarde van SCC antigeen bepaling onderzoeken op de overleving bij de detectie van recidief cervixcarcinoom (geen multivariate analyse).

Vier studies evalueerden de accuratesse van SCC antigeenbepalingen in de follow-up van patiënten met behandeld cervixcarcinoom (9) (10) (11) (12). De mediane sensitiviteit was 74% (range 61-95%) en de mediane specificiteit was 96% (range 96-98%). De studies gebruiken verschillende afkappunten (range 1,4-2,0 ng/ml).

Eén studie (n=135 patiënten) evalueerde tevens de accuratesse van SCC antigeenbepaling in combinatie met gynaecologisch onderzoek (sensitiviteit 95% en specificiteit 96%) (9).

Het uitstrijkje voor de detectie van recidief cervixcarcinoom

Er zijn geen studies gevonden die de waarde van het uitstrijkje onderzoeken op de overleving bij de detectie van recidief cervixcarcinoom.

Er werd één retrospectieve studie gevonden die de waarde evalueerde van uitstrijkjes in de follow-up van cervixcarcinoom patiënten die radiotherapie hadden ondergaan (13). De sensitiviteit van een maligne uitslag van een uitstrijkje voor het aantonen van een lokaal recidief was 66% (specificiteit 100%). Van een maligne of een 'high-grade squamous intraepithelial lesion' uitslag voor het aantonen van een lokaal recidief was de sensitiviteit 83% (specificiteit 95%).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Elit, L., A. W. Fyles, et al. (2009). "Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review." Gynecol Oncol 114(3): 528-535.
- 2 - Duyn, A., M. Van Eijkeren, et al. (2002). "Recurrent cervical cancer: detection and prognosis." Acta Obstet Gynecol Scand 81(8): 759-763.
- 3 - Bodurka-Bevers, D., M. Morris, et al. (2000). "Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis." Gynecologic oncology 78(2): 187-193.
- 4 - Morice, P., L. Juncker, et al. (2000). "Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination." Fertil Steril 74(4): 743-748.
- 5 - Samlal, R. A., J. Van Der Velden, et al. (1998). "Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy: an analysis of clinical aspects and prognosis." International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society 8(1): 78-84.
- 6 - Sartori, E., B. Pasinetti, et al. (2007). "Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients." Gynecol Oncol 107(1 Suppl 1): S241-247.
- 7 - Morice, P., C. Deyrolle, et al. (2004). "Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy." Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 15(2): 218-223.
- 8 - Havrilesky, L. J., S. L. Kulasingam, et al. (2005). "FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer." Gynecol Oncol 97(1): 183-191.
- 9 - Forni, F., G. Ferrandina, et al. (2007). "Squamous cell carcinoma antigen in follow-up of cervical cancer treated with radiotherapy: evaluation of cost-effectiveness." Int J Radiat Oncol Biol Phys 69(4): 1145-1149.
- 10 - Yoon, S. M., K. H. Shin, et al. (2010). "Use of serum squamous cell carcinoma antigen for follow-up monitoring of cervical cancer patients who were treated by concurrent chemoradiotherapy." Radiat Oncol 5: 78.
- 11 - Chan, Y. M., T. Y. Ng, et al. (2002). "Monitoring of serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer: is it cost-effective?" Gynecol Oncol 84(1): 7-11.
- 12 - Esajas, M. D., J. M. Duk, et al. (2001). "Clinical value of routine serum squamous cell carcinoma antigen in follow-up of patients with early-stage cervical cancer." J Clin Oncol 19(19): 3960-3966.
- 13 - Chien, C. R., L. L. Ting, et al. (2005). "Post-radiation Pap smear for Chinese patients with cervical cancer: a ten-year follow-up." Eur J Gynaecol Oncol 26(6): 619-622.
- 14 - Ansink, A., A. de Barros Lopes, et al. (1996). "Recurrent stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow up surveillance." British journal of obstetrics and gynaecology 103(11): 1156-1158.
- 15 - Lim, K. C., R. E. Howells, et al. (2004). "The role of clinical follow up in early stage cervical cancer in South Wales." BJOG 111(12): 1444-1448.
- 16 - Zola, P., L. Fusco, et al. (2007). "Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical cancer relapses diagnosis? An Italian multicenter retrospective analysis." Gynecol Oncol 107(1 Suppl 1): S150-154.

Scenario voor vroegdetectie bij cervixcarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is het scenario voor vroegdetectie, nazorg en nacontrole bij cervixcarcinoom?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat het scenario voor follow up niet alleen wordt ingegeven door vroeg detectie, maar ook door het opsporen en begeleiden van lange termijn effecten.

De werkgroep is van mening dat nazorg na behandeling voor cervixcarcinoom belangrijk is en aandacht behoeft, zoals beschreven in de submodule 'Signaleren van klachten, inventariseren van zorgbehoefte en verwijzen'. Deze submodule omvat een selectie van de meest relevante informatie voor de primaire oncologische behandelaars uit de evidence based richtlijnen 'Detecteren behoefte psychosociale zorg' (versie 2.0), 'Medische specialistische revalidatie bij oncologie' (versie 2.0) en 'Herstel na Kanker' (versie 1.0). Het is belangrijk om de patiënte te informeren over de eventuele vroege en late effecten die kunnen optreden na de behandeling en bij welke zorgverlener zij terecht kan in geval van klachten.

De werkgroep is van mening dat het niet is aangetoond dat een follow-up > 2 jaar na behandeld cervixcarcinoom zinvol is voor wat betreft vroegdetectie of overleving.

De werkgroep is van mening dat voor patiënten die behandeld zijn met (chemo-) radiotherapie, maar ook in individuele gevallen na primaire chirurgie alleen, een follow-up schema met een duur van 5 jaar gerechtvaardigd kan zijn. Dit met het oog op zorg en begeleiding voor het eventueel optreden van late nadelige effecten. Het is belangrijk de patiënte duidelijk te informeren over de mogelijkheden en beperkingen van de follow-up in termen van vroegdetectie en behandelingsmogelijkheden (en beperkingen) in geval van een recidief.

In de richtlijn uit 2012 is het follow-up advies gericht op vroeg detectie en nazorg:

- Eerste en tweede jaar: controle elke drie – vier maanden

Na totstandkoming van de aanvulling module 'lange termijn effecten' (2017) adviseert de werkgroep het volgende scenario voor follow-up voor patiënten die behandeld zijn met (chemo)radiotherapie en op individuele indicatie 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

Invulling

De werkgroep is van mening dat nacontrole bestaat uit algemeen lichamelijk en gynaecologisch onderzoek. Bij klachten wordt geadviseerd gericht laboratorium- en/of beeldvormend onderzoek (SCC bij plaveiselcelcarcinoom bepaling/CT/MRI/PET/X-thorax) uit te voeren.

De werkgroep is van mening dat vroegdetectie van een recidief cervixcarcinoom (plaveiselcel) middels een SCC bepaling mogelijk is, maar er zijn geen overtuigende bewijzen dat hierdoor de overleving verbetert.

De controles kunnen (eventueel afwisselend) uitgevoerd worden door de behandelend of verwijzend gynaecoloog of door de gynaecoloog en de radiotherapeut.

Informeer de patiënt over de mogelijkheden en beperkingen van vroege detectie van nieuwe manifestaties van kanker. Duidelijkheid over beperkingen dienen besproken te worden.

De invloed van de behandeling op seksualiteit dient tijdens de follow-up ter sprake gebracht te worden.

Lange termijn effecten na 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 medisch oncologen*).

Een verdere instructie voor patiëntenvoorlichting over signaleren van klachten, inventariseren van zorgbehoefte en verwijzingen vindt u in de richtlijn Herstel na kanker.

**een verpleegkundig specialist kan ook onderdeel zijn van het behandelteam.*

Overwegingen

Het is de mening van de werkgroep dat patiënten met cervixcarcinoom die in opzet curatief zijn behandeld baat kunnen hebben bij het tijdig (h)erkennen van lange termijn (nadelige) effecten. Behandeling met (chemo-) radiotherapie is een risico factor, maar nadelige effecten na primaire chirurgie komen zeker ook voor. Vroegtijdig herkennen en adequate begeleiding van patiënten met late nadelige effecten, kan bijdragen aan de kwaliteit van leven.

In de richtlijn cervixcarcinoom van maart 2012 wordt in het scenario voor vroegdetectie beschreven dat niet is aangetoond dat een follow-up van > 2 jaar na de primaire behandeling zinvol is voor wat betreft recidiefdetectie of behandel-effectiviteit in termen van kwaliteit van leven en overleving. Boven beschreven studies over lange termijn nadelige effecten waaronder ook patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven en symptomen laten echter zien dat met oog hierop een deel van de patiënten baat kan hebben bij een langere follow-up zorg en begeleiding. In aanvulling hierop is de mening van de werkgroep dat zeker voor de groep patiënten die met (chemo-) radiotherapie is behandeld, maar ook in individuele gevallen na primaire chirurgie alleen, het beperken van een follow-up duur tot 2 jaar, mogelijk kan leiden tot een onderschatting, dan wel verwaarlozing van mogelijk (ten dele) behandelbare nadelige effecten van de behandeling.

Een individueel nazorgplan (zie bijlage 28) kan een hulpmiddel zijn in de voorlichting over nazorg aan de patiënt. Meer specifiek bevat het informatie over systematische identificatie van problemen, geeft het richting aan de nazorg en duidelijkheid over taken en verantwoordelijkheden van betrokken zorgverleners en het kan de onderlinge communicatie tussen arts*) en patiënten ondersteunen. Specifiek onderzoek over de meerwaarde van individuele nazorg plannen voor patiënten die behandeld zijn voor cervixcarcinoom, ontbreekt echter nog.

Duidelijke informatievoorziening wordt belangrijk gevonden door patiënten. Patiënten willen graag goede uitleg krijgen over het nut en de noodzaak van nacontrole zodat ze geen 'schijnzekerheid' voelen. Patiënten geven aan dat ze open staan voor een andere dan de huidige nacontrole, als ze uitleg krijgen over inrichting en overwegingen bij controles (richtlijn 'Herstel na kanker').

Onderbouwing

Conclusies

Geen aanvullende conclusies ten opzichte van conclusies uit 2012 voor deze uitgangsvraag. Het scenario voor nazorg en nacontrole volgt uit de voorgaande tekst. In deze submodule is geen aanvullend systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd.

Samenvatting literatuur

Het scenario voor nazorg en nacontrole volgt uit de voorgaande tekst. In deze submodule is geen aanvullend systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Cervixcarcinoom - Evaluatie medisch handelen

Uitgangsvraag

Manier van evaluatie van medisch handelen bij cervixcarcinoom?

Aanbeveling

De kwaliteit van de medische zorg kan geëvalueerd worden onder voorwaarden en met expliciete voorlichting en toestemming van de patiënt.

De effectiviteit en kwaliteit van de oncologische zorg kan samen met de wetenschappelijke verenigingen en andere betrokken partijen op systematische wijze geëvalueerd worden.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Het rapport van de Gezondheidsraad beschrijft dat de evaluatie van de medische zorg vaak wordt genoemd als doelstelling van nazorg (Gezondheidsraad 2007). Deze doelstelling komt de individuele patiënt slechts indirect ten goede. De kwaliteit van de medische zorg kan geëvalueerd worden onder voorwaarden. De richtlijn Herstel na kanker beveelt aan dat indien de nazorg benut wordt voor de evaluatie van het medisch handelen, dit enkel met expliciete voorlichting en informed consent van de patiënt kan gebeuren.

Daarbij wordt voor de evaluatie van het medisch handelen een systematische aanpak aanbevolen. Effectiviteit en kwaliteit van de oncologische zorg kan systematisch geëvalueerd worden samen met de wetenschappelijke verenigingen, betrokken partijen en beschikbare databases. Indicatoren om de kwaliteit van kankerzorg te toetsen en te verbeteren dienen op landelijk niveau gemaakt te worden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Cervixcarcinoom - Organisatie van zorg

Uitgangsvraag

Hoe de organisatie van zorg m.b.t. cervixcarcinoom regelen?

Aanbeveling

Maak afspraken over de taakverdelingen voor de nazorg, die geboden wordt in het ziekenhuis, de eerste- of derdelijns instellingen.

Zorg ervoor dat bij de afronding van de primaire behandeling voor de nazorg een vaste contactpersoon voor iedere patiënt aangesteld wordt. Spreek dit multidisciplinair af in het team en met de huisarts.

Informeer een patiënt wie de vaste contactpersoon in de nazorg voor haar is. Leg dit vast in het nazorgplan voor de patiënt.

Zorg voor regelmatige interdisciplinaire overdracht van informatie, zeker ook naar de huisarts, bijv. via het nazorgplan van de patiënt.

Overweeg bij de verbetering van de nazorg een herinrichting van het gehele oncologische zorgproces met het oog op doelmatigheid.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Nazorg is samenwerken en coördinatie is vereist

Oncologische zorg is bij uitstek multidisciplinaire zorg, die voor de herstelfase deels vanuit de kliniek en deels in de eerste- of derdelijns instellingen geboden wordt. Er blijkt geen eenduidig bewijs voor de beste taakverdeling (nazorg aangeboden door de specialist, een nurse practitioner of huisarts) en aanpak in de nazorg (persoonlijke en telefonische consulten). De behoeften van patiënten blijken ook divers.

De Gezondheidsraad geeft aan dat de nazorg na de behandeling wegens kanker beter moet worden gecoördineerd. Dit sluit aan bij de aanbevelingen van de Inspectie van de Gezondheidszorg voor de kwaliteit van de oncologische zorgketen (IGZ 2009). De behandelaar en overige hulpverleners spreken bij de afronding van de tumorgerichte behandeling onderling en met de patiënt af wie de coördinatie van de (continuïteit van) nazorg op zich neemt. Het nazorgplan voor de patiënt kan fungeren als middel voor de overdracht van zorg tussen de zorgverleners betrokken in de oncologische zorglijn.

Herinrichting biedt kansen

De Gezondheidsraad stelt dat er in de oncologische nazorg kansen zijn op meer doelmatigheid door taakherschikking te combineren met een verandering in inrichting van het zorgproces (Gezondheidsraad

2008). Dit betekent het zorgproces inrichten naar de behoeften van de patiënten, multidisciplinair, als samenhangend geheel van zorg en met als belangrijk principe het zelfmanagement. Een transmurale ketenbenadering lijkt een goede optie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Cervixcarcinoom - Seksuele dysfunctie

Uitgangsvraag

Wat zijn de behandelingsmogelijkheden bij seksueel disfunctioneren na behandeling voor cervixcarcinoom?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat iedere patiënt (en haar partner) gecounseld moet worden omtrent de mogelijke seksuele gevolgen van behandeling voor cervixcarcinoom.

De werkgroep is van mening dat met patiënten besproken moet worden dat een (tijdelijk) pijnloos alternatief voor coïtus niet-coïtaal vrijen kan zijn, zodat de libido behouden blijft.

De werkgroep is van mening dat psycho-educatie, medicatie en vaginale dilatatie alleen effectief zijn als deze interventies geïntegreerd worden toegepast.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Seksueel functioneren kan worden onderscheiden in verschillende domeinen: verlangen, opwinding, orgasme, satisfactie en pijn. Er zijn weinig studies gedaan naar de invloed van preventie/behandeling van seksuele dysfunctie na behandeling van cervixcarcinoom. Seksueel disfunctioneren na behandeling voor cervixcarcinoom beslaat alle domeinen van seksueel functioneren. Echter, bij bestudering van de literatuur lijkt er een verband te bestaan tussen verminderd verlangen (libidoverlies) en het optreden van dyspareunie (pijn bij coïtus). Omdat de ovaria doorgaans in situ blijven en de clitorisregio en innervatie niet worden aangetast, is er geen fysiologische verklaring voor verlies van libido of orgasticiteit. Aannemelijker is het dat, als gevolg van de frequent gerapporteerde pijnlijke coïtus, secundair daaraan libidoverlies, verminderde lubricatie en satisfactie optreden.

Ongeveer 65% van de vrouwen die zijn behandeld voor cervixcarcinoom ervaart in één of meer seksuele domeinen problemen (1). In verband met de hoge incidentie van seksuele problematiek na behandeling voor cervixcarcinoom, behoort de behandelaar dit onderwerp, bij voorkeur zowel voor het starten van de behandeling als tijdens de follow up, bespreekbaar te maken.

Voor het literatuuronderzoek naar behandelingsmogelijkheden bij seksueel disfunctioneren is de SIGN richtlijn uit 2008 als uitgangspunt genomen (1). Daarnaast is een literatuuronderzoek uitgevoerd beginnend na de zoekdatum van de SIGN-richtlijn (2005). Drie systematische beoordelingen werden gevonden. De behandelingsmogelijkheden zijn onder te verdelen in psycho-educatie, medicatie en vaginale dilatatie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2008). "Management of cervical cancer. A national clinical guideline SIGN". Edinburgh, SIGN.

Cervixcarcinoom - Psycho-educatie

Uitgangsvraag

Wat zijn de behandelingsmogelijkheden bij seksueel disfunctioneren na behandeling voor cervixcarcinoom?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat vrouwen en hun eventuele partners standaard gewezen behoren te worden op de mogelijkheid van doorverwijzing naar een gespecialiseerde seksuoloog dan wel psychotherapeut naast de andere interventies ter behandeling van seksueel disfunctioneren.

Overwegingen

De patiënte moet gemotiveerd zijn voor psycho-educatie (patiënten perspectief). Professionals moeten bekwaam zijn in het geven van psycho-educatie of doorverwijzen naar een bekwaam persoon (professioneel perspectief).

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat begeleiding zinvol is ter verbetering van de compliance bij vaginale pelote therapie.
Niveau 3: Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008 (3) (A2)

Er zijn geen aanwijzingen dat psycho-educatie alleen een significant gunstig effect heeft op het seksueel functioneren van vrouwen na behandeling van cervixcarcinoom.

Niveau 3: B Flynn et al. 2009 (4)

Samenvatting literatuur

Psycho-educatie bestaat uit interventies zoals counseling en psychotherapie (1). SIGN adviseert het aanbieden van ondersteunde sessies aan patiënten met cervixcarcinoom. Deze aanbeveling is gebaseerd op één RCT (2), welke heeft gekeken naar angst en depressie in het algemeen, echter zonder specifieke aandacht voor seksueel disfunctioneren.

Een literatuurupdate werd uitgevoerd, beginnend na de zoekdatum van de SIGN-richtlijn (2005) (3). Drie systematische reviews werden gevonden. Eén systematische review gericht op psychoseksueel disfunctioneren na behandeling wegens een gynaecologische maligniteit, omvatte data van 5 studies met in totaal 413 patiënten en 5 verschillende interventies waaronder 3 interventies op het gebied van psycho-educatie (4): specialistische verpleegkundige interventie (5), psycho-educatieve groepstherapie (6) en (echt)paar coping interventie (7). Alle studies waren van slechte methodologische kwaliteit.

De studie van Maughan gericht op specialistische verpleegkundige interventie, bestaande uit een preoperatieve consultatie van een gynaecologisch oncologisch verpleegkundige met een specifieke psychoseksuele opleiding, en uit gemiddeld 3 postoperatieve thuisvisites, toonde geen significante

verbetering op de onderzochte schalen voor seksueel functioneren (5). Er leek een gering positief effect op te treden voor wat betreft hervatting van seksuele activiteit bij voordien seksueel actieve patiënten, maar dat effect was niet statistisch significant (OR 0,63 (95% CI: 0,17-2,36)). In de interventiegroep waren significant minder vrouwen (2/10 versus 9/10) met afgenomen tevredenheid over de coïtus bij 6 maanden na de operatie (OR 0,03 (95% CI: 0,00-0,37)).

De studie van Robinson is gericht op psycho-educationele groepstherapie, bestaande uit 2 groepssessies van 90 minuten die waren gebaseerd op het IMB-model (Information-Motivation-Behavioural Skills model: informatie-motivatie-gedragvaardigheden-model) (6). Hoewel de SIGN richtlijn hierop een aanbeveling baseert, liet deze studie alleen een verbetering van compliance met vaginale dilatatie zien en had deze interventie geen significante invloed op het seksueel functioneren.

De studie van Scott bestond uit een sessie met patiënt en partner (7). Ook deze studie liet geen significante invloed op seksueel functioneren zien.

Het literatuuronderzoek naar primaire studies na de zoekdatum van de twee meest recente Cochrane-beoordelingen (2008), leverde 2 kleine studies op van lage kwaliteit. Deze worden hier kort beschreven. De studie van Brotto et al. gericht op psycho-educationele interventie voor seksuele problemen bij patiënten met een gynaecologische maligniteit, toonde een significant positieve invloed op seksueel gebied wat betreft verlangen, opwinding, orgasme, bevrediging, onwelbevinden/pijn, en op somberheid en algemeen welbevinden, en een minder significante toename van fysiologische genitale opwinding en bewuste genitale opwinding (8). De kwaliteit van de psycho-educationele informatie werd bij feedback als zeer gebruiksvriendelijk, duidelijk en nuttig beoordeeld. Het betrof echter een pre- versus posttreatment studie zonder controlegroep, die daarom werd afgewezen.

De studie van Bodurka et al. gericht op seksueel functioneren en levenskwaliteit bij 88 patiënten met nieuw gediagnosticeerd cervixcarcinoom van stadium \geq IB1, werd afgewezen wegens lage kwaliteit (9).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

1 - Miles, C. L., B. Candy, et al. (2007). "Interventions for sexual dysfunction following treatments for cancer." Cochrane Database Syst Rev(4): CD005540.

2 - Petersen, R. W. and J. A. Quinlivan (2002). "Preventing anxiety and depression in gynaecological cancer: a randomised controlled trial." BJOG 109(4): 386-394.

3 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2008). "Management of cervical cancer. A national clinical guideline SIGN". Edinburgh, SIGN.

4 - Flynn, P., F. Kew, et al. (2009). "Interventions for psychosexual dysfunction in women treated for gynaecological malignancy." Cochrane Database Syst Rev(2): CD004708.

5 - Maughan, K. and C. Clarke (2001). "The effect of a clinical nurse specialist in gynaecological oncology on quality of life and sexuality." J Clin Nurs 10(2): 221-229.

- 6 - Robinson, J. W., P. D. Faris, et al. (1999). "Psychoeducational group increases vaginal dilation for younger women and reduces sexual fears for women of all ages with gynecological carcinoma treated with radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys 44(3): 497-506.
- 7 - Scott, J. L., W. K. Halford, et al. (2004). "United we stand? The effects of a couple-coping intervention on adjustment to early stage breast or gynecological cancer." J Consult Clin Psychol 72(6): 1122-1135.
- 8 - Brotto, L. A., J. R. Heiman, et al. (2008). "A psychoeducational intervention for sexual dysfunction in women with gynecologic cancer." Arch Sex Behav 37(2): 317-329.
- 9 - Bodurka, D., C. Sun, et al. (2011). "A longitudinal evaluation of sexual functioning and quality of life in cervical cancer survivors." Gynecol. Oncol. 120: S81-S82.

Cervixcarcinoom - Medicatie

Uitgangsvraag

Wat zijn de behandelingsmogelijkheden bij seksueel disfunctioneren na behandeling voor cervixcarcinoom?

Aanbeveling

Benzydamine-douches worden niet geadviseerd bij patiënten na radiotherapie voor cervixcarcinoom.

Er wordt geadviseerd om in geval van een postmenopauzale situatie bij patiënten die niet gesubstitueerd worden, aansluitend aan de radiotherapie een 6-weekse kuur van lokaal oestriol (ovules) voor te schrijven om de regeneratie van beschadigd vagina-epitheel te bevorderen. Dit regime kan zo nodig herhaald worden.

Overwegingen

Benzydamine-douches

Er is in Nederland geen ervaring met benzydamine-douches 0.1% zoals beschreven in de studies (professioneel perspectief) en benzydamine is in Nederland alleen verkrijgbaar als een 3% crème (organisatorische factor).

Lokale oestrogeentoediening

Oestriol heeft, in tegenstelling tot oestradiol, met name een lokaal effect (veiligheid).

Het is onbekend of oestriol toegevoegde waarde heeft bij vrouwen die al gesubsitueerd worden na de radiotherapie, of hun ovariële functie behouden. Indien de patiënte andere hormoongevoelige tumoren (mamma- of endometriumcarcinoom) heeft, is oestrogeenbehandeling in principe gecontra-indiceerd (veiligheid).

Voor compliance is counseling door de professional nodig, die verder gaat dan een eenmalig consult (professioneel perspectief), omdat seksualiteit een complex gegeven is waar fysieke, relationele en psychologische items een rol spelen.

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat benzydamine-douches effect hebben bij acute vaginitis kort na pelviene en/of vaginale brachytherapie. Er is echter geen literatuur over het effect van benzydaminedouches op seksueel functioneren.

Niveau 3: B Denton and Maher 2003 [\(1\)](#)

Het is aannemelijk dat er in geval van een postmenopauzale status, een gunstig effect bestaat van lokale oestrogeentoediening ter preventie van dyspareunie en ter bestrijding van vaginale stenose na radiotherapie bij cervixcarcinoom.

Niveau 2: B Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008 [\(8\)](#), Flynn et al. 2009 [\(5\)](#)

Samenvatting literatuur

SIGN 2008 stelt dat lokale oestrogenen of benzydaminedouches ter verlichting van vaginale complicaties na radiotherapie overwogen kunnen worden. Deze aanbeveling is gebaseerd op een Cochrane-beoordeling uit 2003 door Denton et al. (1).

Benzydamine-douches

In deze Cochrane review worden twee kleine, oude RCT's beschreven die benzydamine-douches 0.1% 2dd gedurende 14 dagen vergeleken met placebo (2) (3). Benzydamine is een prostaglandine synthetaseremmer, in Nederland verkrijgbaar als crème in een 3% dosering. Het heeft anti-inflammatoire en daardoor antipyretische en analgetische eigenschappen. Het is onderzocht als behandeling van acute vaginitisklachten kort na pelviene en/of vaginale brachytherapie. De uitkomstmaten in beide studies zijn gelijk: subjectief (klachtenscore van patiënte) en semi-objectief (beeld bij kolposcopie). De OR voor verbetering van acute vaginitisklachten voor benzydamine-douches is 19.29 resp. 8.5 in de studies (2) (3). Er is mogelijk sprake van bias, want in de benzydamine-groep in de studie van Volteranni hadden tweemaal zoveel patiënten tevoren brachytherapie gehad en een hogere subjectieve beginscore (3). Verder merkt de werkgroep op dat deze medicatie alleen is beschreven als kortdurende behandeling van de acute vaginitis en er geen literatuur is over het effect op seksueel functioneren. Er is geen histologisch bewijs van het farmacologisch effect op het vagina-epitheel.

Lokale oestrogenen

Destriol heeft wel aantoonbaar een farmacologisch effect op het vagina-epitheel (4). De Cochrane-review door Flynn et al (5), gericht op psychoseksueel disfunctioneren na behandeling wegens een gynaecologische maligniteit, omvatte 1 studie over vaginale dienestrol-toediening (6). In deze studie werd een positief resultaat op korte termijn gemeld van vaginale dienestrol-toediening bij patiënten na bekkenradiotherapie. In de interventiegroep maakten minder vrouwen melding van dyspareunie: 6/44 in de interventiegroep en 16/49 in de placebogroep. De auteurs van de primaire studie concludeerden dat dit verschil statistisch niet significant was bij de chi-kwadraattest ($p=0,09$), maar Flynn et al. (5) analyseerde de data opnieuw en kwamen tot de conclusie dat het verschil statistisch wél significant was met een OR (Odds Ratio: kansverhouding) van 0,33 (95% CI: 0,11-0,93). 26 patiënten in de interventiegroep waren seksueel actief, waarvan slechts 6 patiënten melding maakten van milde dyspareunie. In de controlegroep waren 30 patiënten seksueel actief, waarvan 16 patiënten melding maakten van dyspareunie. 6 van deze 16 noemden de dyspareunie ernstig. Afzonderlijke analyse van de seksueel actieve patiënten met dyspareunie als effectmaatstaf, toonde een meer uitgesproken behandelingseffect (OR 0,26, 95% CI: 0,08-0,84).

Een Cochrane-beoordeling door Miles et al (7), gericht op interventie voor seksuele problemen na kanker in het algemeen, identificeerde ook de studie van Pitkin (6).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Denton, A. S. and E. J. Maher (2003). "Interventions for the physical aspects of sexual dysfunction in women following pelvic radiotherapy." Cochrane Database Syst Rev(1): CD003750.
- 2 - Bentivoglio, G. and F. Diani (1981). "Use of topical benzydamine in gynecology." Clin Exp Obstet Gynecol 8(3): 103-110.
- 3 - Volterrani, F., S. Tana, et al. (1987). "Topical benzydamine in the treatment of vaginal radiomucositis." Int J Tissue React 9(2): 169-171.
- 4 - Gupta, P., B. Ozel, et al. (2008). "The effect of transdermal and vaginal estrogen therapy on markers of postmenopausal estrogen status." Menopause 15(1): 94-97.
- 5 - Flynn, P., F. Kew, et al. (2009). "Interventions for psychosexual dysfunction in women treated for gynaecological malignancy." Cochrane Database Syst Rev(2): CD004708.
- 6 - Pitkin, R. M. and L. W. VanVoorhis (1971). "Postirradiation vaginitis. An evaluation of prophylaxis with topical estrogen." Radiology 99(2): 417-421.
- 7 - Miles, C. L., B. Candy, et al. (2007). "Interventions for sexual dysfunction following treatments for cancer." Cochrane Database Syst Rev(4): CD005540.
- 8 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2008). "Management of cervical cancer. A national clinical guideline SIGN". Edinburgh, SIGN.

Cervixcarcinoom - Vaginale dilatatie

Uitgangsvraag

Wat zijn de behandelingsmogelijkheden bij seksueel disfunctioneren na behandeling voor cervixcarcinoom?

Aanbeveling

Er kan op grond van gebrek aan literatuur geen aanbeveling worden gegeven omtrent het toepassen van systematische vaginale dilatatie met pelote therapie na radiotherapie. Indien het wordt toegepast, wordt geadviseerd de patiënte te begeleiden om de therapietrouw van de behandeling te bevorderen.

De werkgroep is van mening dat het 1-2 maal per week inbrengen van een vaginale vaseline tampon of pelote een zinvolle preventie van vaginale adhesies kan zijn. Met name worden vaginale vaseline tampons of pelotes aanbevolen om de periode tussen de bestraling en het hervatten van coïtus te overbruggen. Bij patiënten die emotionele weerstand ervaren bij het gebruik van vaseline tampons of pelotes en die geen coïtus wens hebben, is het niet bezwaarlijk om hiermee stoppen.

De werkgroep is van mening dat na de behandeling van cervixcarcinoom, seksualiteit tijdens de follow-up ter sprake gebracht moet worden (door gynaecoloog-oncoloog, radiotherapeut of oncologie verpleegkundige) zonodig gevolgd door een adequate verwijzing.

Overwegingen

Vaginale dilatatie met een pelote kan leiden tot vaginale fistelvorming, rectumbeschadiging en psychische morbiditeit [\(3\)](#) (veiligheid).

Vaginale dilatatie met een pelote, tampon of vibrator kan bespreekbaar gemaakt worden door de professional (professioneel perspectief) en kan tevens een functie hebben bij het herwinnen van zelfvertrouwen van patiënten die na een korte of langere periode coïtus willen hervatten. Echter, de therapietrouw is matig (patiëntenperspectief).

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn tegenstrijdige aanwijzingen omtrent de bewijsvoering van systematische vaginale dilatatie ter preventie van vaginale adhesie vorming na radiotherapie.

Niveau 3: C Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008 [\(1\)](#); Miles and Johnson 2010 [\(3\)](#)

Er is geen literatuur over het effect van pelotes versus vaseline tampons.

Niveau 4: Mening van de werkgroep

De werkgroep is van mening dat het 1-2 maal per week diep vaginaal inbrengen van een vaseline tampon of pelote een goede, niet traumatische, mechanische methode is ter preventie van vaginale adhesievorming en

voorkoming van verkorting van de vagina.

Bijkomend effect is mogelijk dat het 'vaginale zelfvertrouwen' van patiënten gunstig kan worden beïnvloed.

Niveau 4: Mening van de werkgroep

Samenvatting literatuur

Op het gebied van fysieke interventies adviseert SIGN 2008 om patiënten te instrueren om zelf regelmatig een vaginale stent of dilatator in te brengen, ter preventie van vaginale verkleving of obliteratie na radiotherapie (1). Deze aanbeveling is gebaseerd op een Cochrane-beoordeling door Denton et al. en gericht op het behouden van coïtus mogelijkheden (2).

Een Cochrane-beoordeling door Miles et al. gericht op vaginale dilatatortherapie bij patiënten met bekkenradiotherapie, identificeerde 2 gerandomiseerde studies van lage kwaliteit die lieten zien dat meer patiënten dilatatie accepteerden na psycho-educationele interventies waarbij dilatatie werd aangeprezen (3). In de ene studie werd echter het seksuele functioneren niet gemeten (4) en in de andere studie werden geen verschillen gevonden in de scores voor seksueel functioneren (5). Miles et al. (3) namen ook observationele studies op in hun beoordeling, maar geen enkele van deze studies toonde aan dat vaginale dilatatie het seksuele functioneren verbetert. Ook werden enkele casussen geïdentificeerd waarbij sprake was van vaginale fistelvorming of psychische morbiditeit. Miles et al. concludeerden dat dilatatie gedurende, of binnen korte tijd na radiotherapie, beschadigingen kan veroorzaken. Bovendien ontbreekt het bewijs dat dilatatie stenose voorkomt, en dat routinedilatatie gedurende de behandeling positief uitwerkt. Zij veronderstellen dat dilatatie nuttig zou kunnen zijn tegen late vaginale complicaties wanneer ontstekingsreacties tot rust zijn gekomen. Deze bevindingen komen echter niet overeen met de aanbevelingen in de SIGN-richtlijn en in de meeste andere richtlijnen.

De RCT van Robinson gericht op psycho-educationele groepstherapie, bestaande uit 2 groepssessies die waren gebaseerd op het IMB-model (Information-Motivation-Behavioural Skills model: informatie-motivatie-gedragsvaardigheden-model) liet een verbetering van de compliance voor vaginale dilatatie zien (5). Gezien het ontbreken van goede literatuur werd door de werkgroep een kleine enquête gehouden onder de afdelingen radiotherapie in Nederland. Van de 13 respondenten adviseerde men in 8 instituten het gebruik van (vaseline)tampons, 3 afdelingen adviseerden pelotes, 2 afdelingen soms tampons, soms pelotes. Op 1 afdeling werd soms een vibrator geadviseerd. Start was meestal enkele weken na afronden van de bestraling, 2-3 maal per week gedurende 1-3 uren (tampons).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2008). "Management of cervical cancer. A national clinical guideline SIGN". Edinburgh, SIGN.

2 - Denton, A. S. and E. J. Maher (2003). "Interventions for the physical aspects of sexual dysfunction in women following pelvic radiotherapy." Cochrane Database Syst Rev(1): CD003750.

- 3 - Miles, T. and N. Johnson (2010). "Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy." Cochrane Database Syst Rev(9): CD007291.
- 4 - Jeffries, S. A., J. W. Robinson, et al. (2006). "An effective group psychoeducational intervention for improving compliance with vaginal dilation: a randomized controlled trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys 65(2): 404-411.
- 5 - Robinson, J. W., P. D. Faris, et al. (1999). "Psychoeducational group increases vaginal dilation for younger women and reduces sexual fears for women of all ages with gynecological carcinoma treated with radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys 44(3): 497-506.

Cervixcarcinoom - Lokaal- lokoregionaal recidief

Het recidiefpercentage (locoregionaal recidief en metastasen op afstand) bij cervixcarcinoom ligt tussen 10% en 20% voor FIGO-stadium IB-IIA en tussen 50% en 70% bij lokaal gevorderd cervixcarcinoom, FIGO-stadium IIB-IVA (1). De verwachte levensduur voor patiënten met een recidief is 6 maanden tot 2 jaar.

Patiënten met een recidief cervixcarcinoom kunnen globaal in 3 groepen worden ingedeeld, zie de submodules:

1. Lokaal recidief zonder eerdere radiotherapie
2. Lokaal recidief na eerdere radiotherapie
3. Recidief op afstand, al of niet met lokaal recidief (zie hoofdstuk Diagnostiek en behandeling metastasen op afstand)

De patiënten in groep 1 en 2 komen mogelijk nog voor een behandeling met als doel curatie in aanmerking. Voor patiënten uit groep 3 is uitsluitend een palliatieve behandeling mogelijk. Naast verbetering van de overleving is palliatieve symptomatische behandeling, gericht op regressie van metastasen middels doses met geringe toxiciteit, een aanvaardbaar behandelingsdoel voor patiënten met een niet te genezen maligniteit (1).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Cervixcarcinoom - Lokaal recidief zonder eerdere radiotherapie

Aanbeveling

Bij het vaststellen van een lokaal recidief cervixcarcinoom na uitsluitend chirurgische behandeling van de primaire tumor, wordt radiotherapie met curatieve intentie geadviseerd. Bij een vaginaal recidief is de kans op succes hoger dan bij een klierrecidief.

De werkgroep is van mening dat chemoradiatie danwel radiotherapie in combinatie met hyperthermie kan worden overwogen na uitsluitend chirurgische behandeling van de primaire tumor.

De werkgroep is van mening dat een geïsoleerd para-aortaal recidief in onbestraald gebied in potentie nog gecureerd kan worden met radiotherapie in combinatie met al of niet voorafgaande debulking, en al of niet in combinatie met chemotherapie of hyperthermie.

Er wordt geadviseerd een PET/(CT) scan uit te voeren bij patiënten waarbij een recidief cervixcarcinoom is aangetoond met een MRI of CT scan en die in aanmerking komen voor curatieve radiotherapie.

Overwegingen

De lange termijn bijwerkingen na salvage radiotherapie zijn acceptabel (veiligheid). Salvage radiotherapie geeft een tweede kans op curatie met kans op een betere kwaliteit van leven (patiëntenperspectief). Salvage radiotherapie vraagt geen andere vaardigheden dan primaire radiotherapie (professioneel perspectief).

Onderbouwing

Conclusies

Het is aangetoond dat een lokaal recidief cervixcarcinoom na uitsluitend chirurgische behandeling van de primaire tumor, curatief kan worden behandeld met radiotherapie.

Ito et al. 199 [\(2\)](#); Ijaz et al. 1998; Grigsby 2005 [\(3\)](#); Saibishkumar et al. 2005 [\(4\)](#); Jain et al. 2007 [\(5\)](#); Haasbeek et al. 2008 [\(6\)](#); Lee et al. 2010 [\(7\)](#)

Er zijn aanwijzingen dat de kans op succes na salvage radiotherapie in geval van klierrecidieven klein is. Wel is er een aannemelijk palliatief effect.

Ijaz et al. 1998 [\(8\)](#)

Er zijn aanwijzingen, dat het percentage ernstige lange termijn toxiciteit na salvage radiotherapie acceptabel is .

Haasbeek et al. 2008 [\(9\)](#)

Er is onvoldoende literatuur over hyperthermie bij lokaal recidief na chirurgie.

Samenvatting literatuur

Indien bij het vaststellen van een lokaal recidief cervixcarcinoom na eerdere chirurgische behandeling voldoende vast staat dat er geen metastasen op afstand zijn, is in opzet curatieve radiotherapie aangewezen. In verschillende studies worden lange termijn overlevingspercentages tussen 39 en 74% beschreven, afhankelijk van de grootte van het recidief. Er is onvoldoende bewijs dat inductie chemotherapie of debulking van het lokaal recidief voorafgaande aan de radiotherapie leidt tot verbeterde curatie/overleving. Er zijn aanwijzingen, dat de kans op succesvolle salvage radiotherapie kleiner is in geval van klierrecidieven. Het percentage ernstige lange termijn bijwerkingen na salvage radiotherapie wordt acceptabel geacht. Er zijn tegengestelde aanwijzingen dat chemoradiatie, in plaats van radiatie alleen, tot een betere response/overleving leidt. De SIGN richtlijn geeft aan een PET-scan of PET-CT-scan van het gehele lichaam uit te voeren bij elke patiënt met een recidief carcinoom op de MRI- of CT-scan, bij wie een curatieve behandeling (bekkenexenteratie dan wel radiotherapie) wordt overwogen (1).

Geïsoleerd para-aortaal recidief onder het niveau van de vena renalis

Er is geen uitgebreide literatuur over de behandeling van een geïsoleerd para-aortaal recidief zonder voorafgaande radiotherapie van het para-aortale gebied. De werkgroep is van mening dat een geïsoleerd para-aortaal recidief in potentie nog gecureerd kan worden met radiotherapie in combinatie met al of niet voorafgaande debulking, en al of niet in combinatie met chemotherapie of hyperthermie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

- 1 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2008). "Management of cervical cancer. A national clinical guideline SIGN". Edinburgh, SIGN.
- 2 - Ito, H., N. Shigematsu, et al. (1997). "Radiotherapy for centrally recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy." Gynecol Oncol 67(2): 154-161.
- 3 - Grigsby, P. W. (2005). "Radiotherapy for pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical cancer." Radiat Med 23(5) 327-330.
- 4 - Saibishkumar, E. P., F. D. Patel, et al. (2005). "Results of salvage radiotherapy after inadequate surgery in invasive cervical carcinoma patients: a retrospective analysis." Int J Radiat Oncol Biol Phys 63(3): 828-833.
- 5 - Jain, P., R. D. Hunter, et al. (2007). "Salvaging locoregional recurrence with radiotherapy after surgery in early cervical cancer." Clin Oncol (R Coll Radiol) 19(10): 763-768.
- 6 - Wang, C. J., C. H. Lai, et al. (1999). "Recurrent cervical carcinoma after primary radical surgery." Am J Obstet Gynecol 181(3): 518-524.
- 7 - Lee, Y. S., Y. S. Kim, et al. (2010). "Feasibility and outcome of concurrent chemoradiotherapy for recurrent cervical carcinoma after initial surgery." Tumori 96(4): 553-559.
- 8 - Ijaz, T., P. J. Eifel, et al. (1998). "Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma." Gynecol Oncol 70(2): 241-246.
- 9 - Haasbeek, C. J., A. L. Uitterhoeve, et al. (2008). "Long-term results of salvage radiotherapy for the treatment of recurrent cervical carcinoma after prior surgery." Radiother Oncol 89(2): 197-204.

Cervixcarcinoom - Lokaal recidief na eerdere radiotherapie

Uitgangsvraag

De behandeling van patiënten met recidief cervixcarcinoom?

Aanbeveling

Er wordt geadviseerd om bij patiënten die reeds radiotherapie hebben ondergaan en die een recidief hebben beperkt tot het centrale bekken, een bekkenexenteratie uit te voeren, indien de patiënte dit wenst en de klinische conditie dit toelaat.

Er dient een preoperatieve PET/CT scan uitgevoerd te worden bij patiënten waarbij recidief cervixcarcinoom is aangetoond met een MRI of CT scan en die in aanmerking komen voor een bekkenexenteratie.

De werkgroep is van mening dat in geval van een klein vaginaal recidief re-irradiatie middels brachytherapie kan worden overwogen indien er contra-indicaties bestaan voor operatie.

De werkgroep is van mening dat bij een recidief in eerder bestraald gebied waarbij geen exenteratie kan worden uitgevoerd een palliatieve behandeling met cisplatinum en hyperthermie kan worden overwogen.

Overwegingen

Een bekkenexenteratie is een reële behandeloptie bij een goed geselecteerde patiëntengroep en kan de patiënt uitzicht op curatie bieden. Dit komt de prognose en overleving ten goede. De kwaliteit van leven kan echter zowel positief als negatief beïnvloed worden door een dergelijk grote ingreep (patiëntenperspectief). De ingreep kan wel als veilig beschouwd worden (veiligheid), indien deskundig en in gespecialiseerde centra uitgevoerd (professioneel perspectief). Dit vergt wel centralisatie van dergelijk grote ingrepen in gespecialiseerde centra (organisatie). De ingreep is maatschappelijk aanvaard, over het kostenaspect kunnen geen gevalideerde uitspraken worden gedaan (kosteneffectiviteit).

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat bekkenexenteratie een potentieel curatieve optie is voor recidief cervixcarcinoom, op voorwaarde dat het recidief zich beperkt tot het centrale bekken.

Niveau 3: Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008 [\(2\)](#) (C)

Het is aannemelijk dat de selectie van operabele patiënten kan worden geoptimaliseerd met een preoperatieve PET-CT of PET-scan wanneer het recidief of de persisterende aandoening is aangetoond met een MRI of CT scan en histologisch bevestigd.

Niveau 2: Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008 [\(2\)](#) (B)

De werkgroep is van mening dat re-irradiatie middels brachytherapie in geval van een klein vaginaal recidief

zinnig is indien er een contra-indicatie bestaat voor operatie.

Niveau 4: Mening van de werkgroep

De werkgroep is van mening dat bij een recidief in eerder bestraald gebied waarbij geen exenteratie kan worden uitgevoerd een palliatieve behandeling met cisplatinum en hyperthermie zinvol kan zijn.

Niveau 4: Mening van de werkgroep

Samenvatting literatuur

Indien bij vaststelling van een lokaal recidief cervixcarcinoom na eerdere radiotherapeutische behandeling voldoende vast staat dat er geen afstandsmetastasen zijn, is curatieve therapie in de vorm van een bekkenexenteratie aangewezen. Deze salvage chirurgie dient alleen te worden uitgevoerd bij patiënten met een recidief cervixcarcinoom dat zich beperkt tot het centrale bekken, zoals vastgesteld met MRI of CT scan (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008). De werkgroep is van mening dat er in het geval van kleine lokale recidieven salvage re-irradiatie in de vorm van brachytherapie gebruikt kan worden, indien er contra-indicaties voor operatie bestaan (1). Een PET-scan of PET-CT-scan van het gehele lichaam dient te worden uitgevoerd bij elke patiënt met een recidief carcinoom op de MRI- of CT-scan, bij wie een curatieve behandeling (bekkenexenteratie dan wel radiotherapie) wordt overwogen (2).

Consensus based literatuurbespreking

Observationeel studies vielen buiten de selectie van de systematische search. Onderstaande literatuur is aanvullend door de werkgroepleden aangedragen.

Indien er sprake is van een bekkenrecidief in bestraald gebied (al of niet in combinatie met recidief lokalisatie buiten het eerder bestraalde bekken en/of paraortale gebied) kan de combinatie van cisplatinum gecombineerd met hyperthermie worden overwogen. Twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde prospectieve fase II studies in vergelijkbare patientengroepen hebben aangetoond dat in chemotherapie - naïve patienten een objectieve response was te zien van 50%-60% (5% complete response) van het recidief in bestraald gebied na behandeling met cisplatinum en hyperthermie (3) (4). De duur van de response was gemiddeld 8-9 maanden. In een update van de laatst genoemde studie werden ook 8 patienten opgenomen die al eerder chemotherapie hadden gehad en in die groep werd bij 4 (50%) een objectieve respons waargenomen [Franckena et al, Int. J. Hyperthermia, August 2007; 23(5): 443-450]. Deze response percentages steken gunstig af ten opzichte van 15% tot 30% response percentages met cisplatinum(combinaties) alleen (5).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - Badakh, D. K. and A. H. Grover (2009). "Reirradiation with high-dose-rate remote afterloading brachytherapy implant in patients with locally recurrent or residual cervical carcinoma." J Cancer Res Ther 5(1): 24-30.

- 2 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2008). "Management of cervical cancer. A national clinical guideline SIGN". Edinburgh, SIGN.
- 3 - Rietbroek, R. C., M. S. Schilthuis, et al. (1997). "Phase II trial of weekly locoregional hyperthermia and cisplatin in patients with a previously irradiated recurrent carcinoma of the uterine cervix." Cancer 79(5): 935-943.
- 4 - de Wit, R., J. van der Zee, et al. (1999). "A phase I/II study of combined weekly systemic cisplatin and locoregional hyperthermia in patients with previously irradiated recurrent carcinoma of the uterine cervix." Br J Cancer 80(9): 1387-1391.
- 5 - Franckena, M., R. De Wit, et al. (2007). "Weekly systemic cisplatin plus locoregional hyperthermia: an effective treatment for patients with recurrent cervical carcinoma in a previously irradiated area." Int J Hyperthermia 23(5): 443-450.

Cervixcarcinoom - Voorlichting en communicatie

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Patiënte en haar naasten worden geïnformeerd over de (on)mogelijkheden voor behandeling en palliatieve ondersteuning.

De KWF kankerbestrijding folder Baarmoederhalskanker is te downloaden via hun website.

De NVOG voorlichtingsfolder Baarmoederhalskanker is [hier](#) te downloaden.

De [stichting OLIJF](#) voor vrouwen met gynaecologische kanker geeft informatie en verzorgt lotgenoten contact.

Met patiënte

Nagegaan wordt of patiënte goed is geïnformeerd over de palliatieve mogelijkheden. Nagegaan wordt of duidelijk is wie de hoofdbehandelaar is.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Cervixcarcinoom - Continuïteit van zorg / organisatie

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Intramuraal

Een eventueel behandelplan wordt vastgesteld in de oncologiebespreking, waarbij besproken wordt wie welk deel van de behandeling op zich neemt en wie de regie heeft. Zo nodig wordt overlegd met het pijnteam en het psychosociale team over verdere hulp.

Transmuraal

Met de huisarts worden afspraken gemaakt over de benodigde zorg. Als de recidiefbehandeling bestaat uit een grote chirurgische ingreep, zal de zorg in eerste instantie gegeven worden door het tertiaire centrum. Afhankelijk van het beloop na de ingreep wordt afgesproken door wie de verdere zorg verleend zal worden. Goede afstemming is noodzakelijk. Bij patiënten die behandeld worden met primaire radiotherapie zal de zorg tijdens en direct na de behandeling gegeven worden door medewerkers van de afdeling radiotherapie, maar de ondersteunende zorg kan voor een belangrijk deel in de eerste lijn worden verleend.

Recidiefbehandeling met chemotherapie wordt door de medisch oncoloog gegeven. Ondersteuning komt dan van de oncologieverpleegkundige in het ziekenhuis, maar zo nodig ook van de huisarts en wijkverpleegkundige. Patiënten die palliatieve zorg krijgen worden grotendeels in de eerste lijn of door de gynaecoloog behandeld. Soms is consultatie van een specialist palliatieve zorg nodig, of is tijdelijk opname in een instelling voor palliatieve zorg gewenst. In alle behandelsituaties is dus communicatie tussen intra- en extramuraal een belangrijk vereiste voor een goede continuïteit van zorg. Daarbij zijn ook duidelijke afspraken nodig over de coördinatie en de regie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Cervixcarcinoom - Spreiding en concentratie, infrastructuur

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

De aard van de infrastructuur hangt sterk af van de aard van de behandeling en verschilt dus sterk van situatie tot situatie. Voor het uitvoeren van een exenteratie is een team van ervaren experts nodig op zowel gynaecologisch, urologisch, chirurgisch, anesthesiologisch, specialistisch-verpleegkundig en psychoseksueel gebied. Een exenteratie hoort daarom alleen in een tertiair centrum verricht te worden. De meeste huisartsen en wijkverpleegkundigen hebben ervaring met het geven van palliatieve zorg. Bij moeilijk te behandelen symptomen is het gewenst dat dit makkelijk en vlot overlegd kan worden met een specialist op het gebied van palliatieve zorg en dat eventueel kortdurend opname in een instelling voor palliatieve zorg mogelijk is. Voor intensieve zorg thuis moeten gespecialiseerde zorgverleners ingeschakeld kunnen worden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Cervixcarcinoom - Metastasen op afstand

In geval van recidief op afstand, al of niet met lokaal recidief, kan palliatieve radiotherapie worden overwogen bij klachten (bijv. vaginaal bloedverlies of pijn). De palliatieve bestraling is afhankelijk van klachten, plaats, grootte en klinische situatie.

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u op de submoduletitel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Metastasen bij cervixcarcinoom

Uitgangsvraag

Bij patiënten met gemetastaseerde en/of recidief cervixcarcinoom leidt het toevoegen van bevacizumab aan standaard platinum chemotherapie tot een betere algehele overleving, kwaliteit van leven?

Aanbeveling

Bij patiënten met een gemetastaseerd en/of recidief cervixcarcinoom die in aanmerking komen voor systeemtherapie is de voorkeursbehandeling combinatie chemotherapie met bevacizumab. De werkgroep beveelt voor de keuze van combinatie chemotherapie cisplatin met paclitaxel aan, waarbij op basis van relatieve contra indicaties cisplatin vervangen kan worden door carboplatin.

Overwegingen

In de GOG 240 is een naar Nederlandse maatstaven klinisch relevant voordeel gevonden in totale overleving met de toevoeging van bevacizumab. Met een overlevingsvoordeel van 14 weken voldoet deze studie aan de PASKWILL criteria. De geplande HR van 0.7 is echter niet gehaald.

Er was geen voorgenomen subanalyse gepland voor de combinatie cisplatin/paclitaxel versus topotecan/paclitaxel maar in de posthoc analyse is de HR voor cisplatin/paclitaxel 0.80 versus 0.73 voor topotecan/paclitaxel. Dit zou overeenkomen met de meta-analyse waarin het voordeel ook vooral in de platinumbevattende combinaties werd gezien. Mogelijk dat het cohorttopotecan/paclitaxel heeft bijgedragen aan het niet halen van de totale HR < 0.70.

Een kleine fase 2 studie (n=34) waarbij carboplatin in plaats van cisplatin werd gegeven liet een hogere algehele overleving zien (mediane algehele overleving 26 maanden (95%CI 14.3-37.7 maanden) (Suzuki, 2019). In deze fase 2 studie werd vooral hematologische toxiciteit waargenomen (41 % neutropenie graad 3 en 4) en < 5% hypertensie en fistelvorming) (Suzuki, 2019).

Er zijn voldoende data dat carboplatin qua bijwerkingen een betere tolerantie geeft dan cisplatin. Maar de enige data voor combinatiebehandeling met carboplatin in deze indicatie komen uit een kleine fase 2 studie waarvan alleen een abstract is. Er wordt geen vervolg fase 3 studie verricht, omdat aanvullende data worden verwacht uit de Cecilia studie: een open-label global safety study of carboplatin/paclitaxel/bevacizumab (Redondo JCO 2018 preliminary results).

De behandeling met de volledige combinatie werd doorgezet tot aan progressie, onacceptabele bijwerkingen of complete remissie. Gemiddeld werden echter respectievelijk 6 (in de chemotherapie alleen groep) en 7 cycli (in de combinatie met bevacizumab groep) gegeven, met een range tot 36. Dit laatste suggereert wel degelijk monotherapie met bevacizumab maar hierover wordt niets vermeld. Het is dan ook onduidelijk of er een plaats is voor onderhoudsbehandeling en moet de oorspronkelijke opzet van de studie aangehouden worden.

De toevoeging van bevacizumab veroorzaakt een toename in de te verwachten bijwerkingen, die vergelijkbaar is met toepassing in andere patiëntencategorieën. Het optreden van ernstige bijwerkingen heeft

geen negatieve invloed gehad op de overleving, met uitzondering van het optreden van thrombo-embolische complicaties \geq graad 3 (appendix Tewari 2017).

Wat betreft waarden en voorkeuren van patiënten en hun verzorgers: de kwaliteit van leven bij patiënten behandeld met en zonder bevacizumab was gelijk in beide armen. Er is geen onderzoek gedaan naar patiënt voorkeuren.

De studie is positief beoordeeld door de Commissie "beoordeling oncologische middelen" (CieBOM). Deze beoordeling vindt plaats aan de hand van de zogeheten PASKWIL criteria die door de beroepsgroep zijn vastgesteld.

Zonder bevacizumab is de huidige standaard behandeling voor het recidiverende, gemetastaseerde of persisterende cervixcarcinoom een 3 wekelijks schema met carboplatin en paclitaxel.

Daar de huidige en enige gerandomiseerde studie met de bevacizumab toevoeging aan cisplatin-paclitaxel in plaats van carboplatin- paclitaxel betreft, is er controverse over de vergoeding van carboplatin - paclitaxel en bevacizumab.

Onderbouwing

Achtergrond

De toevoeging van bevacizumab aan de standaard systemische behandeling van patiënten met een recidief of gemetastaseerd cervixcarcinoom wordt in de meeste centra overwogen na verschijning GOG 240 studie. Vraag is of er inmiddels meer data zijn die tot een striktere aanbeveling leiden.

Conclusies

matig GRADE	<p>Bij patiënten met een gemetastaseerd en/of recidief cervixcarcinoom verbeterde de totale overleving wanneer bevacizumab werd toegediend in combinatie met chemotherapie.</p> <p><i>Bron: Tewari, 2014,2015,2017; Rosen 2017</i></p>
matig GRADE	<p>Bij patiënten met een gemetastaseerd en/of recidiefcervixcarcinoom was de kwaliteit van leven gelijk in de groepen met en zonder bevacizumab.</p> <p><i>Bron: Tewari, 2017</i></p>
matig GRADE	<p>Bij patiënten met een gemetastaseerd en/of recidief cervixcarcinoom en bij wie bevacizumab toegevoegd werd, was het aantal bijwerkingen hoger dan in de groep zonder bevacizumab.</p> <p><i>Bron: Tewari, 2017</i></p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er is slechts één fase 3 studie die de uitgangsvraag kan beantwoorden, de GOG 240 studie van Tewari

(Tewari, 2017). In deze studie werden patiënten met een recidiverend, gemetastaseerd of persisterend cervixcarcinoom dubbel gerandomiseerd op soort chemotherapie (cisplatin/paclitaxel versus topotecan/paclitaxel en vervolgens bevacizumab versus geen bevacizumab). Ca 70% van de patiënten was voorbehandeld met cisplatin in het kader van primaire chemoradiatie, alle patiënten hadden een goede performance status en werden niet eerder voor het recidief of metastasen systemisch behandeld. De behandeling werd voortgezet tot aan progressie, onacceptabele bijwerkingen of complete remissie. Dit in tegenstelling tot andere studies waarin bevacizumab als mono onderhoudsbehandeling werd doorgegeven. Inmiddels zijn hierover 4 publicaties verschenen: In 2014 is de geplande interim analyse gepubliceerd (Tewari, 2014), gevolgd door een update van het primaire eindpunt OS in 2017 (Tewari, 2017). Daarnaast is er een publicatie van de PRO's zoals deze vooraf gedefinieerd waren (Penson, 2015) en heeft Tewari een analyse van prognostische factoren verricht op basis van de criteria zoals door Moore beschreven (Tewari, 2015). Alle vier de publicaties over de GOG 240 studie zijn meegenomen in de uiteindelijke aanbeveling. Daarnaast is er een fase 2 studie meegenomen in de overwegingen, omdat deze studie de behandeling toepast zoals die momenteel in Nederland gangbaar is, namelijk de combinatie van carboplatin/paclitaxel/bevacizumab tot aan toxiciteit of progressie. (Suzuki, 2019). Tenslotte is een review/network meta analyse (NMA) van Rosen meegenomen (Rosen 2017). In dit review werden alle non-bevacizumab bevattende schema's vergeleken met de bevacizumab groep schema's. Zowel niet als wel gerandomiseerde studies werden hier in opgenomen.

Resultaten

Totale overleving

In de GOG 240 verbeterde de totale overleving van 13.3 naar 16.8 maanden met een HR van 0.77 wanneer bevacizumab werd toegediend. Dit verschil was gering groter in de cisplatin/topotecan cohort (12 versus 16.2 maanden) dan in het cisplatin/paclitaxel cohort (15 versus 17 maanden) (Tewari, 2014 en 2017). Het overlevingsvoordeel bleek vooral aanwezig in de matige tot hoog risico groep, gedefinieerd volgens de Moore criteria (Tewari, 2015).

In de network-meta-analyse werd een trend waargenomen voor verbeterde overleving met cisplatin-paclitaxel- bevacizumab of topotecan-paclitaxel-bevacizumab ten opzichte van alle non-bevacizumab combinaties. De combinatie van cisplatin-paclitaxel- bevacizumab had daarbij de hoogste kans op effectiviteit, en cisplatin monotherapie de laagste kans (Rosen, 2017).

Kwaliteit van leven

De verbetering van de totale overleving ging niet gepaard met een afname in kwaliteit van leven (Tewari, 2017).

Bijwerkingen

De verbetering van de totale overleving ging gepaard met een toename aan bijwerkingen. Er werden in het bevacizumab cohort meer fistels (totaal graad 2 en 3 fistels zowel genito-urogenitaal als gastro-intestinaal 1% versus 15 %) waargenomen, vaker hypertensie (graad 2 of hoger 2% versus 25%) en meer trombo-embolische complicaties (graad 3 en hoger 2 % versus 8%) waargenomen (Tewari, 2017).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat totale overleving is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie omdat dat de geplande HR van 0.7 niet gehaald is.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven en bijwerkingen is met 1 niveau verlaagd vanwege mogelijke risk of bias, omdat er geen blinding heeft plaatsgevonden.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Bij patiënten met gemetastaseerde cervixcarcinoom leidt het toevoegen van bevacizumab aan standaard platinum chemotherapie tot een betere algehele overleving, kwaliteit van leven?

PICO

P: patiënten met gemetastaseerde cervixcarcinoom

I: chemotherapie met toevoegen van bevacizumab

C: chemotherapie zonder toevoegen van bevacizumab

O: Algehele overleving, kwaliteit van leven

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte beide uitkomstmaten voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde 12 weken als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Medline via Pubmed is op 12-09-2019 met relevante zoektermen gezocht. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 41 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: Fase 2/3, review of meta-analyse. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 7 referenties voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens nog 2 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en werden 5 referenties (1 studie met 4 publicaties en 1 netwerk meta-analyse) definitief geselecteerd.

Resultaten

Vier publicaties over 1 studie en één netwerk meta-analyse zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence tabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-11-2021

Laatst geautoriseerd : 22-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, Monk BJ, Stockman S, Long HJ 3rd, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Method M, Michael H, Tewari KS. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol.* 2015 Mar;16(3):301-11.
- 2 - Rosen VM, Guerra I, McCormack M, Nogueira-Rodrigues A, Sasse A, Munk VC, Shang A. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus Non-Bevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017 Jul;27(6):1237-1246.
- 3 - Suzuki K, Nagao S, Shibutani T, Yamamoto K, Jimi T, Yano H, Kitai M, Shiozaki T, Matsuoka K, Yamaguchi S. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2019 Sep;154(3):554-557.
- 4 - Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20;370(8):734-43.
- 5 - Tewari KS, Sill MW, Monk BJ, Penson RT, Long HJ 3rd, Poveda A, Landrum LM, Leitao MM, Brown J, Reid TJ, Michael HE, Moore DH. Prospective Validation of Pooled Prognostic Factors in Women with Advanced Cervical Cancer Treated with Chemotherapy with/without Bevacizumab: NRG Oncology/GOG Study. *Clin Cancer Res.* 2015 Dec 15;21(24):5480-7.
- 6 - 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):1654-1663.

Cervixcarcinoom - Voorlichting en communicatie metastasen

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Patiënte en haar naasten worden geïnformeerd over de (on)mogelijkheden voor behandeling en palliatieve ondersteuning. Is de patiënte geïnformeerd over de palliatieve mogelijkheden? Is duidelijk wie de hoofdbehandelaar is?

De KWF kankerbestrijding folder Baarmoederhalskanker is te downloaden via hun website.

De NVOG voorlichtingsfolder Baarmoederhalskanker is [hier](#) te downloaden.

De [stichting OLIJF](#) voor vrouwen met gynaecologische kanker geeft informatie en verzorgt lotgenoten contact.

<http://www.sibopmaat.nl/> is een website met patiënteninformatie over bijwerkingen van medicijnen die gebruikt worden ter behandeling van kanker.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Cervixcarcinoom - Continuïteit van zorg / organisatie

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Intramuraal

Een eventueel behandelplan wordt vastgesteld in de oncologiebespreking, waarbij besproken wordt wie welk deel van de behandeling op zich neemt en wie de regie heeft. Zo nodig wordt overlegd met het pijnteam en het psychosociale team over verdere hulp.

Transmuraal

Met de huisarts worden afspraken gemaakt over de benodigde zorg.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Cervixcarcinoom - Palliatieve zorg

Uitgangsvraag

Waaruit kan de palliatieve zorg bestaan voor patienten cervixcarcinoom?

Aanbeveling

In de palliatieve fase kan het detecteren van de behoefte aan psychosociale zorg en het zo nodig verlenen van psychosociale zorg de kwaliteit van leven (ook doen) verbeteren. Zowel de specialist (radiotherapeut, gynaecoloog en/of internist-oncoloog) als de huisarts kunnen hierin een belangrijke rol spelen. Van belang is dat de huisarts goede toegang heeft tot alle informatie die nodig is voor een integrale benadering van de patient. Zo nodig wordt verwezen naar ondersteunende zorgverleners, zoals maatschappelijk werk, psycholoog, gespecialiseerd verpleegkundige. Voor de richtlijnen palliatieve zorg zie <http://www.pallialine.nl/>. In de richtlijn Detecteren behoefte psychosociale zorg (NVPO, 2009) wordt een signaleringsinstrument (de Lastmeter) aanbevolen. Signalering van klachten dient bij voorkeur eens in de drie maanden plaats te vinden. Zie verder richtlijn Detecteren behoefte psychosociale zorg. Om te bepalen of oncologische revalidatie een geschikte interventie is voor de patiënt met klachten kan de Lastmeter aangevuld worden met de VAS vermoeidheidslijst en de Patiënt Specifieke Klachtenlijst. Er zijn speciale oncologische revalidatieprogramma's die gericht zijn op de ziektegerichte- en symptoomgerichte fasen van palliatie. In het revalidatieprogramma staan de persoonlijke doelen en voorkeuren van de patiënt (en zijn naasten) centraal. Er kan gestreefd worden naar preventie en behandeling van symptomen enerzijds en optimaliseren van de kwaliteit van leven anderzijds. Het streven naar behoud van fysieke functies zoals traplopen kan hierin essentieel zijn. Voor patiënten die gaandeweg door progressieve ziekte 'uit het programma vallen' is het aan te raden een beperktere versie van het aanbod thuis te faciliteren om ook in de terminale fase van de effecten van bekrachting in wat nog wel kan (empowerment) te kunnen profiteren. Zie verder de richtlijn Oncologische revalidatie (IKNL 2010).

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Cervixcarcinoom - Samenvattingskaartje

Van de richtlijn bestaat een samenvattingskaartje welke u kunt bekijken en bestellen op iknl.nl.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Cervixcarcinoom - TNM Classificatie 2009

Uitgangsvraag

Welke stadiumindeling voor cervixcarcinoom wordt in Nederland geadviseerd om te gebruiken?

Aanbeveling

TNM 7 classificatie 2010 van cervixcarcinoom

TNM	FIGO	
Tis	-	In situ
T1	1	Tumor beperkt tot de uterus
T1a	IA	Alleen microscopisch gediagnosticeerd
T1a1	IA1	Invasiediepte ≤ 3 mm, lineaire extensie ≤ 7 mm
T1a2	IA2	Invasiediepte $> 3 \leq 5$ mm, lineaire extensie ≤ 7 mm
T1b	IB	Klinisch zichtbare of microscopische laesie groter dan T1a2 (> 5 mm invasie of > 7 mm lineaire extensie)
T1b1	IB1	≤ 4 cm
T1b2	IB2	> 4 cm
T2	II	Tumor breidt zich uit buiten de uterus maar reikt niet tot de bekkenwand of het onderste derde deel van de vagina
T2a	IIA	Tumor infiltreert parametria niet
T2a1	IIA1	Tumor infiltreert parametria niet, ≤ 4 cm
T2a2	IIA2	Tumor infiltreert parametria niet, > 4 cm
T2b	IIB	Tumor infiltreert parametria
T3	III	Tumor reikt tot bekkenwand en/of onderste derde deel vagina en/of veroorzaakt hydronephrose
T3a	IIIA	Tumor reikt tot in onderste derde deel vagina maar niet tot de bekkenwand
T3b	IIIB	Reikt tot de bekkenwand en/of veroorzaakt hydronephrose
T4	IVA	Tumor reikt tot in de mucosa van de blaas of het rectum en/of groeit buiten het kleine bekken
N1		Regionale metastasen
M1	IVB	Metastasen op afstand

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, namelijk literatuurbespreking, conclusies, overwegingen en aanbevelingen. De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek.

Zoekstrategie

Voor uitgangsvraag 1 en 4 werd gezocht in de databases Medline, Embase en de Cochrane database of systematic reviews naar artikelen in het Engels en Nederlands.

Om de richtlijn Herstel na kanker te integreren in de richtlijn cervixcarcinoom zijn bij uitgangsvraag 4 nog 2 subvragen nader uitgezocht:

1. Is de behandelingeffectiviteit hoger naarmate het recidief eerder wordt gediagnosticeerd?
2. Welke diagnostiek is het meest geschikt om behandelbare nieuwe kankermanifestaties vroeg en accuraat te diagnosticeren?

Voor het beantwoorden van bovenstaande subvragen is de systematische review van Elit als uitgangspunt genomen.

Voor uitgangsvraag 2, 3, 5 en 6 is de ADAPTE methodologie gebruikt. In eerste instantie zijn bestaande (inter)nationale richtlijnen gezocht in Medline, National Guideline Clearinghouse en websites van oncologische organisaties. De gevonden richtlijnen werden door middel van het AGREE instrument beoordeeld op hun kwaliteit en al dan niet geselecteerd.

Voor uitgangsvraag 2, 3, 5 en 6 is de richtlijn 'management of cervical cancer' van the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) geselecteerd waarvan de literatuursearch in 2005 is uitgevoerd. Voor uitgangsvraag 5 is tevens de richtlijn 'Chemotherapy for Recurrent, Metastatic, or Persistent Cervical Cancer' geselecteerd van Cancer Care Ontario (CCO) waarvan de literatuursearch in 2006 is uitgevoerd. Vervolgens werd gezocht in de databases Medline, Embase en de Cochrane database of systematic reviews naar artikelen in het Engels en Nederlands vanaf de datum van het literatuuronderzoek van de SIGN richtlijn (2005).

Voor iedere vraag werd een aparte zoekstrategie gebruikt

Selectie

Aanbevelingen werden gebaseerd op 'beste evidence' en daarom werd naast selectie op relevantie tevens geselecteerd op bewijskracht. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de volgende hiërarchische indeling van studiedesigns gebaseerd op bewijskracht:

1. Meta-analyses en systematische reviews;
2. Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's);
3. Gecontroleerde studies (CT's).

Waar deze niet voorhanden waren, werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek, vergelijkende patiënt-controle-onderzoeken of niet-vergelijkend onderzoek.

Critical appraisal

De geselecteerde artikelen zijn vervolgens beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en geclassificeerd naar mate van bewijs (zie tabel 1&2) weergegeven in de evidence tabellen. De mate van bewijskracht en niveau

van bewijs zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd, is daarbij vermeld.

Oorspronkelijke richtlijn versus revisie

Aangezien deze richtlijn teksten bevat uit zowel de richtlijn uit het jaar 2010 als uit de revisie van de richtlijn in het jaar 2011 staat bij elke paragraaf weergegeven wat voor soort tekst het betreft:

- Evidence based tekst: hierbij is een systematisch literatuuronderzoek verricht voor een bepaalde uitgangsvraag. De tekst naar aanleiding van dit literatuuronderzoek is nieuw.
- Consensus based tekst: hierbij is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd. Er wordt naar studies gerefereerd die door de werkgroepleden zelf zijn aangedragen.
- Redactionele update: hierbij is de tekst uit het jaar 2010 behouden en op basis van kennis en ervaring indien nodig aangepast. Er is geen nieuw systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd.

Tabel 1: Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

Niveau van bewijs	Conclusie gebaseerd op	Formulering
1	Eén systematische review (A1) of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2	Het is aangetoond dat...; men dient...
2	Ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B	Het is aannemelijk dat...; men zou...moeten...
3	Eén onderzoek van niveau A2, B of C	Er zijn aanwijzingen dat...; men kan...
4	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)	De werkgroep is van mening dat...

Tabel 2: Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

Voor artikelen betreffende interventie	
A1	Systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en met voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)

Voor artikelen betreffende diagnostiek	
--	--

A1	Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiële, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-03-2012

Laatst geautoriseerd : 22-03-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

TNM (2021) FIGO (2018) Classificatie bij cervixcarcinoom

Zie de pdf in de bijlagen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd :

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.