

Cervixcarcinoom

Landelijke richtlijn, Versie: 3.0

Datum Goedkeuring: 22-03-2012

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Werkgroep
Oncologische Gynaecologie (WOG)

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Epidemiologie/Etiologie.....	2
Screening	4
Pathologie resectiepreparaat en verslag	5
Diagnostiek	7
Medisch Technisch.....	7
Symptomen.....	7
Lichamelijk onderzoek.....	7
Beeldvorming.....	7
Laboratorium onderzoek.....	8
Beeldvorming primaire tumor.....	8
Beeldvorming lymfekliermetastasen.....	12
Schildwachtklierbiopsi.....	16
Metastasen op afstand.....	17
Tumormarkers.....	18
Voorlichting en communicatie.....	19
Continuïteit van zorg / organisatie.....	20
Spreiding en concentratie, infrastructuur.....	20
Behandeling	21
Algemeen.....	21
Stadium IA1.....	21
Fertiliteitsparende behandeling.....	21
Stadium IA2.....	22
Fertiliteitsparende behandeling.....	23
Stadium IB1 en IIA1.....	23
Fertiliteitsparende behandeling.....	24
Stadium IB2, IIA2-IVA.....	24
Stadium IVB.....	25
Fertiliteitsparende behandeling.....	26
Conisatie.....	29
Radicale trachelectomie.....	30
Vaginale radicale trachelectomie.....	31
Abdominale radicale trachelectomie.....	32
Eenvoudige trachelectomie.....	32
Neo-adjuvante therapie.....	33
Voorlichting en communicatie.....	33
Continuïteit van zorg / organisatie.....	34
Spreiding en concentratie, infrastructuur.....	34
Adjuvante behandeling na initiële behandeling	35
Medisch Technisch.....	35
Postoperatieve radiotherapie.....	35
Salvage chirurgie.....	35
Postoperatieve chemoradiatie.....	35
Nacontrole en nazorg	38
Algemeen.....	38
Gevolgen en aanpak 1e jaar.....	38
Detectie nieuwe kankermanifestaties.....	40
Termijn van optreden.....	41
Behandeling.....	41
Vroegdetectie.....	41
Diagnostiek.....	44
Scenario voor vroegdetectie.....	47
Evaluatie medisch handelen.....	48

Inhoudsopgave

<u>Nacontrole en nazorg</u>	
<u>Organisatie van zorg</u>	48
<u>Seksuele dysfunctie</u>	49
<u>Psycho-educatie</u>	50
<u>Medicatie</u>	51
<u>Vaginale dilatatie</u>	52
<u>Lokaal/ lokoregionaal recidief</u>	54
<u>Medisch Technisch</u>	54
<u>Lokaal recidief zonder eerdere radiotherapie</u>	54
<u>Lokaal recidief na eerdere radiotherapie</u>	55
<u>Voorlichting en communicatie</u>	56
<u>Continuïteit van zorg / organisatie</u>	57
<u>Spreading en concentratie, infrastructuur</u>	57
<u>Metastasen op afstand</u>	58
<u>Medisch Technisch</u>	58
<u>Recidief op afstand, al dan niet met lokaal recidief</u>	58
<u>Voorlichting en communicatie</u>	59
<u>Continuïteit van zorg / organisatie</u>	60
<u>Palliatieve zorg</u>	61
<u>TNM Classificatie</u>	62
<u>Samenvatting</u>	63
<u>Referenties</u>	64
<u>Bijlagen</u>	81
<u>Notities</u>	87
<u>Disclaimer</u>	88

Algemeen

Literatuurbespreking:

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 het 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, het 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 het 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 conceptrichtlijn 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).

Meer informatie over

- Samenstelling werkgroep (zie [bijlage 1](#))

- Werkgroepleden (zie [bijlage 2](#))
- Onafhankelijkheid werkgroepleden (zie [bijlage 3](#))
- Betrokken en autoriserende verenigingen (zie [bijlage 4](#))
- Wetenschappelijke onderbouwing (zie [bijlage 5](#))
- Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht (zie [bijlage 6](#))
- Format 'Overige overwegingen' en 'formulieren van aanbevelingen' (zie [bijlage 7](#))
- Uitgangsvragen (zie [bijlage 8](#))
- Literatuursearches (zie [bijlage 9](#))
- Evidence tabellen (zie [bijlage 10](#))
- Tabellen overige overwegingen (zie [bijlage 11](#))
- Voorbeeld nazorgplan (zie [bijlage 12](#))
- Actualisatie (zie [bijlage 13](#))
- Houderschap richtlijn (zie [bijlage 14](#))
- Juridische betekenis (zie [bijlage 15](#))
- Verantwoording (zie [bijlage 16](#))
- Implementatie en evaluatie (zie [bijlage 17](#))
- Kennislacunes (zie [bijlage 18](#))

Epidemiologie/Etiologie

Literatuurbespreking:

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).

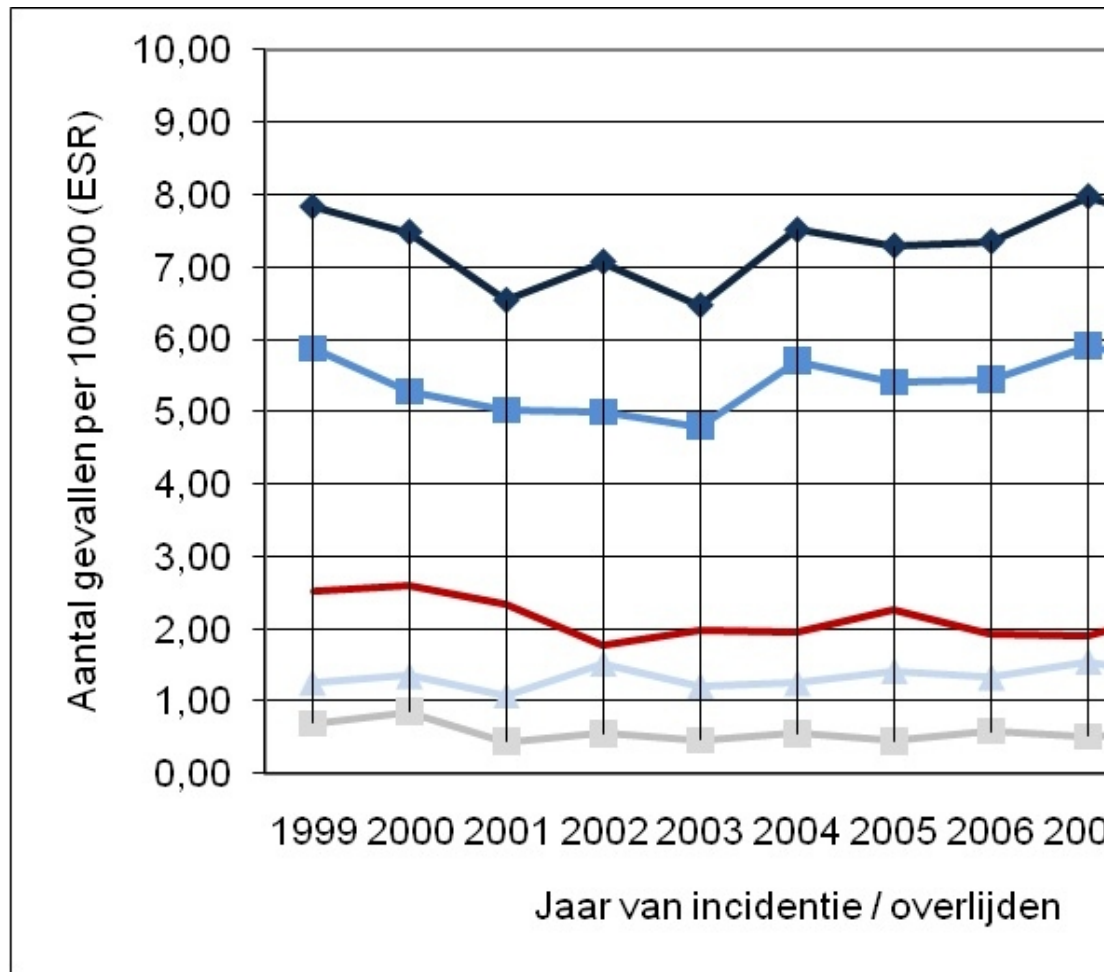
De screening op en de behandeling van de voorstadia van het cervixcarcinoom, zoals gedurende de laatste decennia actief gedaan wordt, heeft een gunstig effect op de incidentie van het cervixcarcinoom.

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:



www.kankerregistratie.nl

Tabel 1 Vijfjaarsoverleving van patiënten met cervixcarcinoom per stadium (Bron: www.kankerregistratie.nl)

FIGO-stadium	Aantal jaren na diagnose					
	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%

Screening

Literatuurbespreking:

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. 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](#) Cervicale Intra-epitheliale Neoplasië (CIN) en het advies van de gezondheidsraad op <http://www.gr.nl/>

Pathologie resectiepreparaat en verslag

Aanbevelingen:

Verplichte items pathologieverslag cervixcarcinoom

- Histologisch type volgens de WHO
- Invasiediepte
- Vaso-invasie
- Horizontale uitbreiding
 - Na conisatie en/of liexcisie daarnaast:
- Status van de snijranden (voor liexcisie 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 kapsel doorbraak lymfeklieren

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" 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.

Literatuurbespreking:

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 plaveiselcelcarcinoom.

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, endometrioïd 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 biopt, lis 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 aangeven van de status van de snijranden bij een liexcisie 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 liexcisie daarnaast:
- Status van de snijranden (voor liexcisie 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

Diagnostiek

Literatuurbespreking:

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

Medisch Technisch

Literatuurbespreking:

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 [TNM classificatie](#).

Symptomen

Literatuurbespreking:

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.

Lichamelijk onderzoek

Literatuurbespreking:

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.

Beeldvorming

Literatuurbespreking:

- X-thorax: mag conform de FIGO stagering 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 stagering aangeraden en is van invloed op de klinische stagering. Beeldvorming kan middels echografie of CT scan.

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

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.

Laboratorium onderzoek

Literatuurbespreking:

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

Beeldvorming primaire tumor

Uitgangsvraag

1. Bij patiënten met invasief cervixcarcinoom, welke diagnostische techniek resulteert in de meest accurate stadiering? Beeldvorming primaire tumor

Aanbevelingen:

CT

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).

MRI

Er wordt geadviseerd om bij patiënten met primair invasief cervixcarcinoom, waarbij er bij lichamelijk onderzoek twijfel is over de aanwezigheid van parametrium-, blaas- of rectuminvasie, een MRI te maken indien dit van belang is voor het opstellen of mogelijk wijzigen van het therapieplan.

Literatuurbespreking:

Eén systematische review met meta-analyse beoordeelde de waarde van CT en MRI voor detectie van parametrium-, blaas- en rectuminvasie met histopathologie als referentiestandaard¹⁸. In deze review werden 57 studies geïnccludeerd waarbij de meeste studies methodologische beperkingen hadden. De sensitiviteit voor het detecteren van parametriumvasie 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 blaasvasie en rectuminvasie waren de verschillen tussen CT en MRI niet significant. De sensitiviteit voor het detecteren van blaasvasie 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)^{72 93 129 185}. Twee studies rapporteerden zeer uiteenlopende waarden voor de accuratesse van de CT voor de detectie van blaasvasie: sensitiviteit 100% (specificiteit 92%; NPV 100%; PPV 40%; n=305) vs. sensitiviteit 9% (specificiteit 73%; PPV 4%; NPV 85%; n=109)^{72 185}. Voor detectie van invasie van de urinewegen rapporteerde een derde studie een sensitiviteit van 100% (specificiteit 99,7%; NPV 100%; PPV 75%)⁹³. In dezelfde studie werd een sensitiviteit van 50% (specificiteit 99,7%; NPV 99,7%; PPV 50%) gerapporteerd voor een rectuminvasie; tegenover een gerapporteerd sensitiviteit van 0% (specificiteit 85%; PPV 0%; NPV 92%) voor de detectie van rectuminvasie in de studie van Hertel et al⁷². Waarschijnlijk liggen verschillen in patiëntkenmerken, 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) ⁷² ; Sharma, Thulkar et al. 2010 ¹⁸⁵	305	Se 100%;Sp 92%; NPV 100%;PPV 40%	
(Hertel, Kohler et al. 2002) ⁷²	91	Se 9%;Sp 73%; NPV 85%;PPV 4%;	Se 0%;Sp 85%; NPV 92%;PPV 0%;
(Kokka, Vorgias et al. 2003) ⁹³	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%)

Beeldvorming primaire tumor d.m.v. MRI

Zeventien primaire studies evalueerden de waarde van MRI voor het beschrijven van verschillende tumorkarakteristieken (ingroei parametrium, blaas en rectum). De uitkomsten van de studies worden hieronder weergegeven per karakteristiek.

Parametriuminvastie

Parametriuminvastie werd beoordeeld in één goed uitgevoerde studie en acht matig uitgevoerde studies (Tabel 2). Over het algemeen rapporteerden de studies een lage sensitiviteit en een hoge specificiteit. In de enige dubbelblind beoordeelde, prospectieve cohort studie (n=73) had fast-spin echo T2 weighted MRI een sensitiviteit van 79% ((95%CI: 61-84); specificiteit 81% (95%CI: 68-89); NPV 95% (95%CI: 75-98); PPV 73% (95%CI: 61-86)¹⁸⁹. Waarom de specificiteit van deze studie lager ligt dan in de gevonden systematische review en in de meeste andere primaire studies (zie verderop) kan mogelijk verklaard worden door de betere studie opzet, maar ook door de hoge prevalentie van 37% van parametriuminvastie in deze studie en omdat alleen naar FIGO stadium IB1 patiënten werd gekeken. De negen primaire studies in totaal rapporteerden een mediane prevalentie van parametriuminvastie van 15%, (range 6,3-22%), een mediane sensitiviteit van 75% (range 40-100%) en een mediane specificiteit van 91% (range 70-100%)^{124 146 189 48 36 55 78 199 87}. De studie die een tegenstrijdig lage specificiteit rapporteerde van 70% was een studie die maar 31 patiënten includeerde⁷⁸.

Tabel 2 Sensitiviteit en specificiteit van MRI voor parametriuminvastie

Referentie	Aantal studies/patiënten in analyse	Stadium	Jaren van inclusie	T2 gewogen	Contrast	Cervicale angulatie	Sensitiviteit	Specificiteit
<i>Systematische reviews</i>								
(Bipat, Glas et al. 2003) ¹⁸	52		1985-2002*	Nee*	Nee	Nee	74%	85% [#]
<i>Primaire studies</i>								
(Chung, Kang et al. 2007) ³⁶	119	FIGO IA1:10%; IA2:4%; IB1:35%; IB2:12%; IIA:23%; IIB:16%;	2004-2006	Ja	Nee	Nee	100%	89%
(deSouza, Dina et al. 2006) ⁴⁸	119	FIGO IA:3%; IB1:71%; IB2:21%; IIA:3%;	1993-2002	Ja	Nee	Nee	80%	91%

(Fischerova, Cibula et al. 2008) ⁵⁵	95	p IIB:3%; IA1:2%; IA2:2%; IB1:69%; IB2:16%; IIA:4%; IIB:6%;	1994-2006	Ja	Nee	Nee	50%	98%
(Hori, Kim et al. 2009) ⁷⁸	31	p IA1:6%; IA2:3%; IB1:55%; IB2:10%; IIA:13%; IIB:13%	2006-2007	Ja	Ja	Ja	75%	70%
(Jung, Kim et al. 2010) ⁸⁷	251	FIGO IA2:3%; IB1:75%; IB2:6%; IIA:15%;	2006-2009	Ja	Ja	Nee	43%	93%
(Matsushita, Kurata et al. 2001) ¹²⁴	23	FIGO IB:65%; IIB:26%; IIIB:4%; IVB:4%;	1991-2000	Ja	Ja	Nee	60%	100%
(Oberoi, Vohra et al. 2002) ¹⁴⁶	105	p IB: 68%; IIA:7%; IIB: 18%; IIIA: 6%; IVA: 2%	1997-2001	Ja	Nee	Nee	87%	93%
(Sironi, Bellomi et al. 2002) ¹⁸⁹	73	FIGO IB1: 100%	NR	Ja	Ja	Nee	79%	81%
(Testa, Ludovisi et al. 2009) ¹⁹⁹	68	FIGO IA2: 3%; IB1: 33%; IB2: 12%; IIA: 3%; IIB: 32%; IIIA: 3%; IIIB: 6%; IV: 5%	2002-2005	Ja	Nee	Ja	40%	89%
Mediane sensitiviteit 9 primaire studies (range)							75% (40-100%)	
Mediane specificiteit 9 primaire studies (range)							91% (70-100%)	
Mediane sensitiviteit 4 primaire studies met contrast (range)							68% (43-79%)	
Mediane sensitiviteit 5 primaire studies zonder contrast (range)							80% (40-100%)	

* Er werd geen verschil gevonden in accuraatheid in subgroup analyses waarin oudere studies met nieuwere studies werden vergeleken, of voor T2 gewogen vs. T1 gewogen studies

Afgelezen uit de forest plot

Afkortingen: NR: 'not reported' (niet gerapporteerd)

Invasie van blaas en rectum

Vier primaire studies beschreven de waarde van MRI voor het detecteren van invasie van blaas en/of rectum, met zowel voor blaas- als rectuminvasie uiteenlopende uitkomsten^{72 146 172 140}. Waarschijnlijk liggen de kleine aantallen ingesloten patiënten hieraan ten grondslag. Echter, ook een verschil in de definities van de uitkomstwaarden kan een rol spelen. De mediane sensitiviteit van MRI voor de detectie van blaasinvasie was 97% (range 64-100%). De mediane specificiteit was 88% (range 63-100%). De drie studies die over rectuminvasie rapporteerden, rapporteerden hiervoor een sensitiviteit van MRI van

respectievelijk 100%, 100% en 50%; en een specificiteit van 100%, 91% en 86%^{72 146 172}

Vaginale invasie

Zes primaire studies beschreven de waarde van MRI voor het detecteren van vaginale invasie^{187 146 33 78 120 199}. De mediane sensitiviteit was 75% (range 67-87%) en de mediane specificiteit was 80% (range 72-92%) voor vier vergelijkbare studies^{187 33 78 120}. Waarschijnlijk lopen de geschatte waardes uiteen door de kleine aantallen patiënten, en daarmee de nog kleinere aantallen uitkomstmaten (mediaan aantal patiënten 47; range 31-115 patiënten). Oberoi et al. rapporteerden de sensitiviteit apart voor een invasie van bovenste 2/3 deel van de vagina (sensitiviteit 83%; specificiteit 94%) en het laagste 1/3 gedeelte (sensitiviteit 78%; specificiteit 100%)¹⁴⁶. De studie van Testa et al. rapporteerde verder een sensitiviteit van 100% (specificiteit 97%; NPV 100%; PPV 33%) voor detectie van invasie van het septum vesicovaginaal; en een specificiteit van 97% (PPV 33%) voor detectie van invasie van het septum rectovaginaal¹⁹⁹. Omdat er respectievelijk één en nul patiënten waren met deze uitkomstmaten lijken deze gegevens weinig betrouwbaar.

Invasie os interna

Er werden twee primaire studies gevonden die beoordeelden of MRI invasie van het os interna kon detecteren; beide hadden een hoge specificiteit. In één studie (n=53) detecteerde MRI een invasie van het os interna met een sensitiviteit van 86% (specificiteit 93%; PPV 67%; NPV 98%)¹²⁰. In een grotere studie (n=150) was de sensitiviteit van MRI voor invasie van het os interna 90% (specificiteit 98%; NPV 98%; PPV 86%)¹⁷⁶.

Myometriuminvasie

Twee primaire studies beoordeelden of MRI invasie van het myometrium kan detecteren. Eén studie beoordeelde invasie van het myometrium met een sensitiviteit van 100% (specificiteit 99%; NPV 100%; PPV 88%)¹⁷⁶. De tweede studie (n=208) beschreef de oppervlakte onder de curve als 0,80¹²⁹.

Conclusies:

Beeldvorming primaire tumor d.m.v. CT

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

Niveau 3: B Bipat et al. 2003¹⁸

Er zijn tegengestelde aanwijzingen dat CT tumorinvasie 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. 2002⁷²; Bipat et al. 2003¹⁸; Kokka et al. 2003⁹³; Sharma et al. 2010¹⁸⁵

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

Niveau 3: B Hertel, Kohler et al. 2002⁷²; Bipat, Glas et al. 2003¹⁸; Kokka, Vorgias et al. 2003⁹³

Beeldvorming primaire tumor d.m.v. MRI

Het is aannemelijk dat MRI een invasie van het parametrium niet accuraat kan uitsluiten (mediane sensitiviteit 75%; range 40-100%).

Niveau 2: A2 Sironi et al. 2002¹⁸⁹; B Matsushita et al. 2001¹²⁴; Oberoi et al. 2002¹⁴⁶; Bipat et al. 2003¹⁸; deSouza et al. 2006⁴⁸; Fischerova et al. 2008⁵⁵; Hori et al. 2009⁷⁸; Testa et al. 2009¹⁹⁹; Jung et al. 2010⁸⁷

Er zijn tegengestelde aanwijzingen dat MRI accuraat een invasie van het parametrium kan aantonen (mediane specificiteit 91%; range 70-100%).

Niveau 3: A2 Sironi et al. 2002¹⁸⁹; B Matsushita et al. 2001¹²⁴; Oberoi et al. 2002¹⁴⁶; deSouza. 2006⁴⁸; Chung et al. 2007³⁶; Sahdev et al. 2007¹⁷⁶; Fischerova et al. 2008⁵⁵; Hori et al. 2009⁷⁸; Testa et al. 2009¹⁹⁹; Jung et al. 2010⁸⁷)

Er zijn tegengestelde aanwijzingen dat MRI een invasie van de blaas (mediane sensitiviteit 97%; range 64-100% en mediane specificiteit 88%; range 63-100%) of het rectum (mediane sensitiviteit 100%; range 50-100% en mediane specificiteit 91%; range 86-100%) accuraat kan aantonen of uitsluiten.

Niveau 3: B Hertel et al. 2002⁷²; Oberoi et al. 2002¹⁴⁶; Bipat et al. 2003¹⁸; Rockall et al. 2006¹⁷²; Nam et al. 2010¹⁴⁰

Er zijn aanwijzingen dat MRI een vaginale invasie niet accuraat kan uitsluiten (mediane sensitiviteit 75%; range 67-87%), en er zijn tegengestelde aanwijzingen dat MRI een vaginale invasie kan aantonen (mediane specificiteit 80%; range 72-92%).

Niveau 3: B Sheu et al. 2001¹⁸⁷; Oberoi et al. 2002¹⁴⁶; Choi et al. 2004³³; Hori et al. 2009⁷⁸; Manfredi et al. 2009¹²⁰; Testa et al. 2009¹⁹⁹

Er zijn tegengestelde aanwijzingen dat MRI accuraat een invasie van het os interna kan uitsluiten (mediane sensitiviteit 88%; range 86-90%) en er zijn aanwijzingen dat MRI een invasie van het os interna kan aantonen (mediane specificiteit 96%; range 93-98%).

Niveau 3: B Sahdev et al. 2007¹⁷⁶; Manfredi et al. 2009¹²⁰

Er zijn aanwijzingen dat MRI een invasie van het myometrium accuraat kan aantonen (specificiteit 99%) en uitsluiten (sensitiviteit 100%).

Niveau 3: B Sahdev et al. 2007¹⁷⁶

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

Overwegingen:

Beeldvorming primaire tumor

Een nadeel van CT is dat het stralingsbelasting geeft (veiligheid).

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

Beeldvorming lymfekliermetastasen

Uitgangsvraag

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

Aanbevelingen:

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.

PET/(CT)

Er wordt geadviseerd om bij patiënten met primair invasief cervixcarcinoom alleen op indicatie een PET/(CT) te maken om lymfekliermetastasen in hogere stations uit te sluiten/aan te tonen. Indicaties kunnen zijn positieve klieren bij operatie of aanwijzingen voor lymfekliermetastasen op de MRI of CT.

Literatuurbespreking:

Systematische reviews

Vier systematische reviews beoordeelden beeldvormende technieken voor de detectie van lymfekliermetastasen^{18 70 184 88} (zie ook tabel 3 en 4).

Eén systematische review werd eerder besproken onder tumorkarakteristieken parametrium, blaas of rectuminvasie¹⁸. 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 blindering

voor de beoordeling van de beeldvorming rapporteerde⁷⁰. 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 beoordeelden⁸⁸. 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 meegenomen¹⁸⁴. 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 gerapporteerd¹³⁰.

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 2005⁷⁰) (61%; range 0-77%) ^{146 77 32 36 176 78 130 199 35} (Tabel 3). De specificiteit werd echter in vier studies als laag (<90%) gerapporteerd^{32 36 78 35} en in de overige vijf studies als hoog^{146 77 176 130 199}. De mediane specificiteit van alle negen primaire studies (en de ene primaire studie gerapporteerd in Havrilesky 2005) was 95% (range: 56-100%).

Tabel 3 Sensitiviteit en specificiteit van MRI voor de detectie van lymfekliermetastasen

Referentie	Aantal studies/ patiënten in	Jaren van inclusie	Contrast	Locatie	Sensitiviteit	Specificiteit

	analyse					
<i>Systematische reviews</i>						
(Bipat, Glas et al. 2003) ¹⁸	25	1985-2002*	NR	NR	60%*	93%#*
(Havrilesky, Kulasingam et al. 2005) ⁷⁰	2	1966-2003	NR	Pelvien	72%	96%
	1			PALN	67%	100%
(Selman, Mann et al. 2008) ¹⁸⁴	24	1966-2006	NR	Pelvien en PALN	56%	93%
<i>Primaire studies</i>						
(Choi, Roh et al. 2006) ³²	22	2003-2005	Ja	Pelvien en PALN	77%	56%
(Chung, Kang et al. 2007) ³⁶	119	2004-2006	Nee	Pelvien en PALN	71%	69%
(Chung, Kang et al. 2010) ³⁵	83	2004-2008	Ja	Pelvien	64%	69%
(Hoon Chung, Lee et al. 2005) ⁷⁷	44	2001-2004	NR	PALN	0%	100%
(Hori, Kim et al. 2009) ⁷⁸	31	2006-2007	Ja	Pelvien	57%	83%
(Mitchell, Snyder et al. 2009) ¹³⁰	161	2000-2002	NR	Pelvien en PALN	37%	94%
(Oberoi, Vohra et al. 2002) ¹⁴⁶	105	1997-2001	NR	Pelvien	67%	96%
(Sahdev, Sohaib et al. 2007) ¹⁷⁶	150	1995-2005	NR	Pelvien	37%	95%
(Testa, Ludovisi et al. 2009) ¹⁹⁹	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 MRI³⁴. 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 lymfekliermetastase²⁹. 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%).

Beeldvorming lymfekliermetastasen d.m.v. PET/CT

Dertien primaire studies evalueerden PET/CT. Alle studies hadden methodologische tekortkomingen. De mediane sensitiviteit voor twaalf min of meer vergelijkbare studies was 39% (range: 0-100%) en de mediane specificiteit was 94% (range: 56-100%)^{4 32 190 114 37 90 35 63 160 101 179 220} (Tabel 4). Er waren geen duidelijke aanwijzingen waarom sommige studies tegenstrijdige resultaten rapporteerden, zoals de studie van Loft et al. die als enige studie een sensitiviteit boven de 90% rapporteerde, en de studies van Kim et al. en Choi et al, die als enigen een specificiteit onder de 90% rapporteerden^{32 114 90}. Eén kleine studie (n=16) rapporteerde een sensitiviteit van 0% voor het detecteren van bilaterale lymfekliermetastasen bij een selectieve subgroep die zowel MRI als PET/CT had ondergaan voor chirurgie (NPV 88%)¹⁵.

Tabel 4 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) ⁸⁸	5	1980-2009	PALN	13%	98%
<i>Primaire studies</i>					
(Amit, Beck et al. 2006) ⁴	16	NR	NR	0%	NR
(Choi, Roh et al. 2006) ³²	22	2003-2005	Pelvien en PALN	77%	56%
(Chung, Park et al. 2009) ³⁷	34	2003-2007	Pelvien	41%	94%
(Chung, Kang et al. 2010) ³⁵	83	2004-2008	Pelvien	29%	84%
(Goyal, Singh et al. 2010) ⁶³	80	2007-2009	Pelvien	58%	93%
(Kim, Choi et al. 2009) ⁹⁰	79	2001-2007	Pelvien en PALN	47%	71%
(Leblanc, Gauthier et al. 2011) ¹⁰¹	125	2004-2008	PALN	33%	94%
(Loft, Berthelsen et al. 2007) ¹¹⁴	119	2002-2005	PALN	100%	99%
(Ramirez, Jhingran et al. 2010) ¹⁶⁰	60	2004-2009	PALN	36%	96%
(Sandvik, Jensen et al. 2011) ¹⁷⁹	36	2006-2007	Pelvien	20%	90%
(Sironi, Buda et al. 2006) ¹⁹⁰	47	2003-2004	Pelvien	73%	97%
(Yu, Jia et al. 2011) ²²⁰	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

Conclusies:**Beeldvorming lymfekliermetastasen d.m.v. CT/MRI**

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

Niveau 2: B Oberoi et al. 2002¹⁴⁶; Bipat et al. 2003¹⁸; Havrilesky et al. 2005⁷⁰; Hoon Chung et al. 2005⁷⁷; Choi et al. 2006³²; Chung et al. 2007³⁶; Sahdev et al. 2007¹⁷⁶; Selman et al. 2008¹⁸⁴; Hori et al. 2009⁷⁸; Mitchell et al. 2009¹³⁰; Testa et al. 2009¹⁹⁹; Chung et al. 2010³⁵

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. 2002¹⁴⁶; Bipat et al. 2003¹⁸; Havrilesky et al. 2005⁷⁰; Hoon Chung et al. 2005⁷⁷; Sahdev et al. 2007¹⁷⁶; Selman et al. 2008¹⁸⁴; Mitchell et al. 2009¹³⁰; Testa et al. 2009¹⁹⁹

Beeldvorming lymfekliermetastasen d.m.v. PET(/CT)

Het is aannemelijk dat PET de aanwezigheid van lymfekliermetastasen niet accuraat kan uitsluiten (mediane sensitiviteit 75%; range 66-79%), maar wel accuraat kan aantonen (mediane specificiteit 98%; range 97-99%).

Niveau 2: B Havrilesky et al. 2005⁷⁰; Selman et al. 2008¹⁸⁴; Kang et al. 2010⁸⁸

Er zijn aanwijzingen dat PET pelviene lymfekliermetastasen accuraat kan aantonen (specificiteit 94%), maar niet kan uitsluiten (sensitiviteit 10%) bij patiënten die geen aanwijzingen hadden voor lymfekliermetastasen op MRI.

Niveau 3: B Chou et al. 2006³⁴

Het is aannemelijk dat PET/CT pelviene en para-aortale lymfekliermetastasen accuraat kan aantonen (mediane specificiteit 94%; range 56-100%), maar niet kan uitsluiten (mediane sensitiviteit 39%; range 0-100%).

Niveau 2: B Amit et al. 2006⁴; Choi et al. 2006³²; Sironi et al. 2006¹⁹⁰; Loft et al. 2007¹¹⁴; Chung et al. 2009³⁷; Kim et al. 2009⁹⁰; Chung et al. 2010³⁵; Goyal et al. 2010⁵³; Kang et al. 2010⁸⁸; Ramirez et al. 2010¹⁶⁰; Leblanc et al. 2011¹⁰¹; Yu et al. 2011²²⁰

Overwegingen:

Beeldvorming lymfekliermetastasen d.m.v. CT/MRI

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).

Beeldvorming lymfekliermetastasen d.m.v. PET(/CT)

PET(CT) geeft stralingsbelasting (veiligheid). De expertise met PET(CT) is alleen in grotere centra aanwezig (professioneel perspectief); PET(CT) is duur en kosteneffectiviteitsanalyses zijn er nog niet in voldoende mate (kosteneffectiviteit). Daarnaast is PET(CT) alleen in de grotere ziekenhuizen aanwezig (organisatie).

Schildwachtklierbiopt

Uitgangsvraag

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

Aanbevelingen:

Er wordt geadviseerd om bij patiënten met primair invasief cervixcarcinoom de schildklierwachtklierprocedure alleen in onderzoeksverband uit te voeren.

Literatuurbespreking:

Systematische reviews

Twee systematische reviews en vijf primaire studies beoordeelden de waarde van een schildwachtklierbiopsie in de stadiering van cervixcarcinoom. Eén systematische review bevatte ook informatie over CT, MRI en PET en werd eerder besproken¹⁸⁴. Deze review liet in een meta-analyse van 31 studies zien dat bij 96% van de patiënten een schildwachtklier werd gevonden, als zowel technetium als blauwe kleurstof werden gebruikt. De sensitiviteit van een schildwachtklierbiopsie was 91% (95%CI: 87-95) (specificiteit 100% (95%CI: 99,6-100); positieve likelihood ratio 40,8 (95%CI: 24,6-67,6); negatieve likelihood ratio 0,18 (95%CI: 0,14-0,24)). Een schildwachtklierbiopsie was meer accuraat dan MRI voor het aantonen van lymfekliermetastasen (odds ratio 18,49; 95%CI: 3,59-95,17; p<0,01).

De tweede systematische review verrichtte een meta-analyse van 22 studies met histologie als

referentiestandaard²⁰². In geen van de studies werd de referentiestandaard geblindeerd geëvalueerd. De sensitiviteit van een schildwachtklierbiopsie was 89% (95%CI: 83-94). Bij 95% van de patiënten werd een schildwachtklier gevonden, als zowel technetium als blauwe kleurstof werden gebruikt.

Primaire studies

Na de laatste zoekdatum van de systematische reviews werden drie studies met meer dan 100 patiënten gevonden, en twee studies die naar een intra-operatieve beoordeling van de schildwachtklier keken. In 84-90% van de patiënten werd ten minste één schildwachtklier gevonden, als zowel technetium als blauwe kleurstof werden gebruikt^{214, 3, 43}. In 59-66% van de patiënten werd aan twee kanten een schildwachtklier gevonden^{214, 43}. In de drie grotere patiëntenseries lag de sensitiviteit van een schildwachtklierbiopsie tussen de 77% en 94% voor het uitsluiten van lymfekliermetastasen (range NPV: 94-96%). De sensitiviteit was het hoogst in de subgroep patiënten met een tumor van 2 cm of kleiner (91%), en wanneer er bij patiënten aan twee kanten een schildwachtklier werd gevonden (87%)³.

Als de schildwachtklier nog tijdens de operatie werd beoordeeld, wisselde de sensitiviteit sterk, in de twee studies die hiernaar keken. In de eerste studie (n=38) lag de sensitiviteit beduidend lager (33% intra-operatief vs. 83% postoperatief; NPV 89% vs. 97%)⁵⁴, terwijl die in de tweede studie (n=58) hoog lag (100% intra-operatief; NPV 100%)²¹⁶.

Conclusies:

Er zijn tegengestelde aanwijzingen dat een schildwachtklierbiopsie lymfekliermetastasen accuraat kan uitsluiten (sensitiviteit range 33-100%).

Niveau 3: B Wydra et al. 2006²¹⁴; van de Lande et al. 2007²⁰³; Altgassen et al. 2008³; Fader et al. 2008⁵⁴; Selman et al. 2008¹⁸⁴; Yamashita et al. 2009²¹⁶; Darlin et al. 2010⁴³

Overwegingen:

Aangezien bewijs ontbreekt dat een schildwachtklierbiopsie lymfekliermetastasen accuraat kan uitsluiten, hebben overige overwegingen met betrekking tot deze diagnostiek geen betekenis.

Metastasen op afstand

Uitgangsvraag

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

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

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 IV¹¹². 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%)²⁹. 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%)²⁰. De vierde studie (n=119) evalueerde PET/CT¹¹⁴. De sensitiviteit voor detecteren van metastasen op afstand was 100% (specificiteit 94%; NPV 100%; PPV 53%).

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. 2009¹¹²

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. 2008²⁹; Liu et al. 2009¹¹²

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. 2007²⁰

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. 2007¹¹⁴; Chao Et al. 2008²⁹

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

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).

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?

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

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^{59 194}.

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 carcinoom¹³.

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 cervixcarcinoom⁹⁵. De geïncludeerde 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%)³⁰. 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%)³⁰. De tweede studie vergeleek SCC $\geq 1,5$ ng/ml met histologie, en mat een sensitiviteit van 79% (specificiteit 56%; NPV 88%; PPV 40%)¹⁹⁷. De derde studie vergeleek SCC ook met histologie, maar dan in twee verschillende subgroepen²⁰². 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%)⁹⁵.

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. 2003¹³; Kotowicz et al. 2008⁹⁵

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. 2002²²¹; Chen et al. 2008³⁰

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. 2002¹⁹⁷; Chen et al. 2008³⁰; Kotowicz et al. 2008⁹⁵; van de Lande et al. 2009²⁰²

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.

Voorlichting en communicatie

Literatuurbespreking:

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 [hier](#) te downloaden.

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

De [stichting OLIJF](#) voor vrouwen met gynaecologische kanker geeft informatie en verzorgt lotgenoten contact.

Continuïteit van zorg / organisatie

Literatuurbespreking:

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.

Spreiding en concentratie, infrastructuur

Literatuurbespreking:

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.

Behandeling

Literatuurbespreking:

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

Algemeen

Literatuurbespreking:

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).

Stadium IA1

Aanbevelingen:

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).

Literatuurbespreking:

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 overleving⁴⁰. 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.

Fertiliteitsparende behandeling

Aanbevelingen:

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" 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.

Literatuurbespreking:

Voor literatuurbespreking, conclusies en overige overwegingen zie hoofdstuk [Fertiliteitsparende behandeling](#).

Stadium IA2

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

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 werden²⁰⁴. 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 10mm 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-invasie¹⁹³. Verder werd in deze studie geconcludeerd 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 invasie 0,63% is¹⁹³. 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.

Fertiliteitsparende behandeling

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

Voor literatuurbespreking, conclusies en overige overwegingen zie hoofdstuk [Fertiliteitsparende behandeling](#).

Stadium IB1 en IIA1

Literatuurbespreking:

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 seksuele 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 voltooiën 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 (<http://www.nnf-info.nl/>).

Fertiliteitsparende behandeling

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

Voor literatuurbespreking, conclusies en overige overwegingen zie hoofdstuk [Fertiliteitsparende behandeling](#).

Stadium IB2, IIA2-IVA

Literatuurbespreking:

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 patienten samengevat in een review⁶⁴. 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 worden²⁰⁰.

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)^{69 159 69}. 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. 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-III B-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 review¹¹⁶ 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 III B. 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^{68 97}. 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 afstandsmetastasen¹⁸⁰. 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.

Stadium IVB

Literatuurbespreking:

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

Fertiliteitsparende behandeling

Uitgangsvraag

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

Aanbevelingen:

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 patiënten 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.

Literatuurbespreking:

Bij de beantwoording van de vraag over de plaats van fertiliteitsparende behandeling bij patienten met cervixcarcinoom is uitgegaan van de SIGN-richtlijn voor de literatuur tot aan 2005²²³. 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^{60 166 168}.

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 zijn¹⁶⁸. 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 proefpersonen⁶⁰. 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 (simple) trachelectomie met pelviene lymfeklierdissectie (per laparotomie of laparoscopisch)

Conclusies:

Conisatie en eenvoudige trachelectomie

Het is aannemelijk dat het recidiepercentage 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. 2007¹⁹ (B); Kim et al. 2010⁹¹ (B); Lee et al. 2009¹⁰³ (B), Yahata et al. 2010²¹⁵ (B), Reynolds et al. 2010¹⁶² (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. 2007¹⁹³; Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008²²³ (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 recidiepercentage hebben in vergelijking met een radicale hysterectomie met pelviene lymfeklierdissectie.

Niveau 2: Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008 (C); Hertel et al. 2006⁷⁴ (C); Beiner et al. 2008¹¹ (B); Shepherd 2006¹⁸⁶ (C); Kim et al. 2011⁸⁹; Kim et al. 2011⁹² (C); Park et al. ¹⁴⁸ (C); Marchiole et al. 2007¹²¹ (B); Plante et al. 2011¹⁵⁵ (C); Nishio et al. 2009¹⁴⁵ (C); Li et al. 2011¹⁰⁸

Er zijn aanwijzingen dat er bij een tumorgrootte van >2cm 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. 2007¹²¹ (B); Plante et al. 2011¹⁵⁵ (C); Nishio et al. 2009¹⁴⁵ (C); Li et al. 2011¹⁰⁸ (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

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 carcinoma 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.

Conisatie

Literatuurbespreking:

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 fertiliteitsparend behandeld willen worden. Als vaso-invasie aanwezig is, moet een pelviene lymfeklierdissectie overwogen worden¹³⁶.

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 ≤ 2cm en minder dan 10mm invasiediepte een laag risico op parametriumvasie 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%) parametriumvasie. Deze 2 patiënten hadden cervixcarcinoom FIGO stadium IB1, negatieve pelviene lymfeklieren en wel vaso-invasie¹⁹³.

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 <2cm, invasiediepte <10mm en negatieve pelviene lymfeklieren. Slechts drie patiënten (0,43%) hadden parametriumvasie. 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 parametriumvasie 0,63% is¹⁹³. 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^{94 138 193}. 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 fertiliteitsparend 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 fertiliteitsparend 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 ondergaan⁷.

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)^{19 103 71 91 162 215}. Bisseling et al. lieten ook 9 patiënten met stadium IA2 deelnemen (2 conisatie, geen recidief)¹⁹, terwijl Reynolds et al. 14 patiënten met stadium IA2 lieten deelnemen (1 conisatie, geen recidief)¹⁶². 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^{19 103 162 215}. 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 conisatie⁹¹.

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.

Radicale trachelectomie

Literatuurbespreking:

Informatie uit SIGN richtlijn over studies gepubliceerd voor 2005:

De SIGN richtlijn beschrijft het volgende over de radicale trachelectomie refererend aan studies gepubliceerd voor 2005²²³.

Bij vrouwen die fertiliteitsparend 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 manchet en het mediale deel van de cardinale en uterosacrale ligamenten. De cervix wordt doorgesneden bij het onderste uteriene 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)^{196 39 42 126 98 17 94 157}. Een radicale trachelectomie moet gecombineerd worden met een pelviene lymfeklierdissectie bij cervixcarcinoom stadium IA2 en IB1^{39 42 126 98 17 94 157}.

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 maanden⁷⁴.

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 maanden¹⁵⁶. 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)^{98 94 157}. Het aantal miskramen in het eerste en tweede trimester is vergelijkbaar met het aantal in de algemene populatie¹⁵⁷.

In een studie van obstetrische resultaten na een radicale trachelectomie, veldroeg 72% van de patiënten de zwangerschap tot in het derde trimester¹⁵⁷. 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%)¹⁵⁷. In een andere studie (n=123) streefden 63 vrouwen na een radicale trachelectomie een zwangerschap na. Er waren 28 levendgeborenen bij 19 vrouwen¹⁸⁶. In alle studies vond de bevalling meestal plaats door middel van een sectio caesarea^{39 42 126 98 17 94 157 186}.

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-invasie²²³.

Primaire studies gepubliceerd vanaf 2005

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

Vaginale radicale trachelectomie

Literatuurbespreking:

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). Marchiolo et al. publiceerden een studie die LAVRT (n=118) met LAVRH (n=139) vergeleek bij patiënten met cervixcarcinoom FIGO-stadium I-IIA¹²¹. 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) ontliepen 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 radiotherapie¹¹. 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 behandeling¹⁵⁵. 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 hysterectomy 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 (lymfvasie) n=18; 1A2 n=21; 1B1 n=69) die RVT met pelviene lymfadenectomie ondergingen⁷⁴. Acht patiënten werden uitgesloten omdat na RVT niet aan de studiecriteriën bleek te zijn voldaan (tumorgrootte >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 recidiefvrije 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 IA2; 121 patiënten stadium IB1)¹⁸⁶. Twee patiënten ondergingen vervolgens een radicale hysterectomie en 9 patiënten kregen vervolgens chemoradiatie in verband met lymfekliermetastasen of niet-tumorvrije 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 casestudie¹⁴⁸ (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.

Abdominale radicale trachelectomie

Literatuurbespreking:

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 behandeling¹⁴⁵. 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)¹⁰⁸. 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)^{89 92}. 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^{11 74} terwijl andere studies geen onderscheid maakten tussen tumorgrootte^{186 148 89 92}. Marchiole et al. rapporteerden 6 recidieven bij 21 patiënten met een tumorgrootte > 2cm¹²¹, Plante et al. 3/13¹⁵⁵, Nishio et al. 5/13¹⁴⁴ 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.

Eenvoudige trachelectomie

Literatuurbespreking:

Rob et al. publiceerden een kleine pilotstudie met de toepassing van een minder radicale trachelectomie¹⁶⁷. 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.

Neo-adjuvante therapie

Literatuurbespreking:

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 fertiliteitsparende behandeling¹¹⁹. Bij een mediane follow-up duur van 69 maanden traden geen recidieven op.

Voorlichting en communicatie

Literatuurbespreking:

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 [hier](#) te downloaden.

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

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

Continuïteit van zorg / organisatie

Literatuurbespreking:

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.

Spreiding en concentratie, infrastructuur

Literatuurbespreking:

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).

Adjuvante behandeling na initiele behandeling

Literatuurbespreking:

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

Medisch Technisch

Literatuurbespreking:

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

Postoperatieve radiotherapie

Literatuurbespreking:

Op grond van een GOG-studie kan in aanwezigheid van prognostisch ongunstige factoren (ten minste twee van de drie factoren vaso-invasie, tumordiameter > 4 cm, invasiediepte > 2/3 of > 15 mm) postoperatieve radiotherapie op het oorspronkelijk tumorgebied en de parametria worden overwogen¹⁸³. Hiermee wordt een betere bekkencontrole bereikt. Er is echter geen voordeel ten aanzien van overleving.

Fertiliteitspreservatie

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 complicaties²¹². 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^{135 113 208}.

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 (<http://www.nnf-info.nl/>)).

Salvage chirurgie

Literatuurbespreking:

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 beschreven¹⁴³.

Postoperatieve chemoradiatie

Uitgangsvraag

3. 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?

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

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 risicofactoren¹⁵². 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. 2000¹⁵⁰) en (Monk, Wang et al. 2005¹³²) 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.²²³

Na de datum van het literatuuronderzoek van de SIGN richtlijn (2005) is er één Cochrane systematische review verschenen¹⁷⁴. over patiënten met een vroeg stadium cervixcarcinoom (FIGO-stadium IA2-IIA) met risicofactoren voor recidief. Deze review includeerde drie trials (n=368)^{198 151} 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.¹⁵⁰ (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 studiearmen 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.¹⁵⁰ hier niet apart geëvalueerd.

In de derde studie (n=71)¹⁹⁸ 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 zijn¹⁷¹.

In 2005 analyseerde Monk et al.¹³² 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.

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. 2009¹⁷⁴

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. 2009¹⁷⁴

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.

Nacontrole en nazorg

Literatuurbespreking:

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

Algemeen

Literatuurbespreking:

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).

Gevolgen en aanpak 1e jaar

Aanbevelingen:

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).

Literatuurbespreking:

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 overgang¹⁷, [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 chemotherapie⁶².

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)⁷⁶. 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 verlagen⁴⁶. 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 ontstuwingstherapie met manuele lymfdrainage aanbevolen. Behandelingsmogelijkheden van blaasproblemen zijn katheterisatie en indien nodig antibiotica of operatie¹¹⁷. 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 HRT¹⁵⁸.

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 jaar¹⁹¹. 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 beleidsontwikkeling⁵¹.

Detectie nieuwe kankermanifestaties

Literatuurbespreking:

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

op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Termijn van optreden

Literatuurbespreking:

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)⁵². 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 maanden⁵². 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.

Conclusies:

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

Niveau 3: B Elit et al. 2009⁵²

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

Niveau 3: B Elit et al. 2009⁵²

Behandeling

Aanbevelingen:

Zie aanbevelingen hoofdstuk Diagnostiek en behandeling lokaal/locoregionaal recidief.

Literatuurbespreking:

Zie literatuurbespreking hoofdstuk [Diagnostiek en behandeling lokaal/locoregionaal recidief](#).

Conclusies:

Zie conclusies hoofdstuk Diagnostiek en behandeling lokaal/locoregionaal recidief.

Vroegdetectie

Literatuurbespreking:

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 behandeling⁵². 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-up⁵². 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^{53 50 134} of tussen patiënten die zelf een afspraak maakten of tijdens een routine follow-up werden gediagnosticeerd¹⁰⁹. 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 studies¹⁰⁹ 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 patiënten¹⁷⁸. 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^{21 222}. 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 cervixcarcinoom²¹. 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 cervixcarcinoom²²². 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 longen²¹.

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) ⁶	112	18%	26%	Anamnese LO	Niet gerapporteerd	Nee	Nee
(Bodurka Bevers, Morris et al. 2000) ²¹	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) ⁵⁰	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) ⁵³	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
	53	4%	15%			Nee	Ja

(Lim, Howells et al. 2004) ¹⁰⁹				Anamnese LO	Nee: Geen verschil tussen patiënten die zelf een afspraak maakten en patiënten die in de routine follow-up werden gediagnosticeerd		
(Morice, Deyrolle et al. 2004) ¹³⁴	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) ¹⁷⁸	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) ¹⁸¹ ; Zola, Fuso et al. 2007) ²²²	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

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. 2000²¹; Zola et al. 2007²²²

Diagnostiek

Literatuurbespreking:

De systematische review van Elit et al. beschreef 17 retrospectieve studies, waarin voor alle studies

tezamen 29-71% van de recidieven met een lichamenlijk 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%⁵². 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 beschreven⁵⁰ een klein deel (9%) van de asymptomatische patiënten tekenen van een recidief bij lichamenlijk onderzoek.

- Wat betreft lokale recidieven werden in één studie alle acht asymptomatische recidieven in het kleine bekken met lichamenlijk onderzoek gevonden²¹.
- In een andere studie werden twee van de zeven asymptomatische lokale recidieven met lichamenlijk onderzoek gevonden; één lokaal recidief werd met een uitstrijkje gevonden, twee lokale recidieven met X-thorax en twee met CT¹³⁵.
- Samlal et al. beschreven dat 41% van alle recidieven met behulp van een lichamenlijk onderzoek werd gevonden en 52% met een routine radiologisch onderzoek¹⁷⁸. 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 lichamenlijk 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 recidieven¹⁸¹. 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^{21 134}.

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 cervixcarcinoom⁷⁰. 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^{57 219 27 53}. 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%)⁵⁷.

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 ondergaan³¹. 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%).

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. 1996⁶, Bodurka-Bevers et al. 2000²¹, Duyn et al. 2002⁵⁰, Esajas et al. 2001⁵³, Lim¹⁰⁹ et al. 2004, Morice et al. 2004¹³⁴, Samlal et al. 1998¹⁷⁸, Sartori et al. 2007¹⁸¹; Zola et al. 2007²²²

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

Niveau 2: B Bodurka-Bevers et al. 2000²¹, Morice et al. 2004¹³⁴

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. 2005⁷⁰

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 2005⁷⁰

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. 2001⁵³; Chan et al. 2002²⁷; Forni al. 2007⁵⁷; Yoon et al. 2010²¹⁹

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. 2007⁵⁷

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. 2005³¹

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

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).

Scenario voor vroegdetectie

Uitgangsvraag

4. Bij patiënten met behandeld cervixcarcinoom, welke (frequentie van) follow-up zorgt voor een betere overleving en kwaliteit van leven?

Aanbevelingen:

Vroege detectie van nieuwe manifestaties van kanker dient alleen plaats te vinden bij voldoende wetenschappelijk bewijs dat deze detectie tot winst in duur of kwaliteit van leven kan leiden, die in een vroeg stadium effectiever is dan in een later stadium als er klachten ontstaan, en moet worden uitgevoerd in een programmatische aanpak. Zie [richtlijn](#) Herstel na kanker.

De werkgroep adviseert het volgende scenario voor vroegdetectie bestaande uit algemeen lichamelijk en gynaecologisch onderzoek:

- Om de drie maanden in het eerste jaar
- Om de vier maanden in het tweede jaar

De werkgroep is van mening dat het niet is aangetoond dat een follow-up > 2 jaar na behandeld cervixcarcinoom zinvol is voor wat betreft recidiefdetectie of behandel-effectiviteit in termen van kwaliteit van leven en overleving. Individueel kunnen er redenen zijn om patiënten een langere follow-up of begeleiding aan te bieden.

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. Eerlijkheid over beperkingen verdient de voorkeur boven het zinloos opsporen van onbehandelbare ziekte. Het voorkomt valse hoop en gaat onnodige medicalisering tegen. Een instructie voor deze patiëntenvoorlichting vindt u in de [richtlijn](#) Herstel na kanker (IKNL, 2011).

Bij klachten

Gericht laboratorium- en beeldvormend onderzoek (CT/MRI/PET/X-thorax), afhankelijk van de klachten.

Literatuurbespreking:

Uit voorgaande paragrafen blijkt dat slechts ongeveer 15% van de patiënten met vroeg stadium (IB1-IIA) cervixcarcinoom een recidief krijgt. Ongeveer 90% van de recidieven vindt plaats in de eerste 2 jaar en vrijwel allemaal in de eerste 5 jaar na behandeling van cervixcarcinoom. Slechts 15% van de patiënten met een recidief is asymptomatisch, waarbij vroegdetectie nuttig zou kunnen zijn.

Alleen patiënten met een lokaal recidief hebben curatieve behandelingsopties zoals pelviene radiatie (indien niet eerder bestraald) of bekkenexenteratie (indien eerder bestraald); dit betreft ongeveer 40-50% van de patiënten met een recidief⁵². Voor patiënten met metastasen op afstand is uitsluitend een palliatieve behandeling mogelijk.

Er zijn aanwijzingen dat SCC antigeen in combinatie met een gynaecologisch onderzoek een recidief cervixcarcinoom accuraat kan aantonen en uitsluiten.

Rekenvoorbeeld opgesteld door werkgroep

Van de 1000 patiënten met stadium IB1 krijgen gemiddeld 150 patiënten (15%) een recidief waarvan 23 patiënten (15%) een asymptomatisch recidief. Van deze patiënten hebben ongeveer 11 patiënten een lokaal recidief (40-50%).

Indien alle 1000 patiënten 2 jaar gevolgd worden (om de 3 maanden in het eerste jaar en om de 4 maanden in het tweede jaar) dan betekent dit 7000 controles om 90% van de recidieven te vinden bij 10 patiënten (=11/10 patiënten). Dit betekent 700 controles om 1 patiënt met een asymptomatisch recidief te vinden bij wie een curatieve behandeling mogelijk is in de eerste 2 jaar follow-up. Indien alle 1000 patiënten 5 jaar gevolgd worden (tevens om de 6 maanden in het derde en vierde jaar, laatste controle in het 5e jaar) betekent dit 12.000 controles. Indien alle asymptomatische centrale recidieven binnen 5 jaar worden ontdekt, zijn dit er 11. Dus $12000/11=1090$ controles om 1 patiënt met een asymptomatisch recidief te vinden bij wie een curatieve behandeling mogelijk is in de eerste 5 jaar follow-up. De getallen voor de hele groep stadium IA t/m stadium IVA zullen anders liggen, echter bij de meeste patiënten met aanvankelijk gevorderd stadium cervixcarcinoom, die meestal primair behandeld zullen zijn met chemoradiatie, is de kans op curatie zeer klein bij een recidief.

Evaluatie medisch handelen

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

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 kankercare te toetsen en te verbeteren dienen op landelijk niveau gemaakt te worden.

Organisatie van zorg

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

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.

Seksuele dysfunctie

Uitgangsvraag

6. Wat zijn de behandelingsmogelijkheden bij seksueel disfunctioneren na behandeling voor cervixcarcinoom?

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

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 problemen²²³. 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 genomen²²³. 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.

Psycho-educatie

Uitgangsvraag

Wat zijn de behandelingsmogelijkheden bij seksueel disfunctioneren na behandeling voor cervixcarcinoom? Psycho-educatie

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

Psycho-educatie bestaat uit interventies zoals counseling en psychotherapie¹²⁷. SIGN adviseert het aanbieden van ondersteunde sessies aan patiënten met cervixcarcinoom. Deze aanbeveling is gebaseerd op één RCT¹⁵¹, 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)²²³. 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-educatie⁵⁶: specialistische verpleegkundige interventie¹²⁵, psycho-educatieve groepstherapie¹⁷⁰ en (echt)paar coping interventie¹⁸². 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 functioneren¹²⁵. 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-educatieve groepstherapie, bestaande uit 2 groepsessies van 90 minuten die waren gebaseerd op het IMB-model (Information-Motivation-Behavioural Skills model: informatie-motivatie-gedragsvaardigheden-model)¹⁷⁰. 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 partner¹⁸². 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-educatieve 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 opwinding²⁴. De kwaliteit van de psycho-educatieve 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 kwaliteit²²

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat begeleiding zinvol is ter verbetering van de compliance bij vaginale pelote therapie.

Niveau 3: Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008²²³ (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. 2009⁵⁶

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).

Medicatie

Uitgangsvraag

Wat zijn de behandelingsmogelijkheden bij seksueel disfunctioneren na behandeling voor cervixcarcinoom? Medicatie

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

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.⁴⁷

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^{16 206}. 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^{16 206}. 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 beginscore²⁰⁶. 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-epitheel⁶⁶. De Cochrane-review door Flynn et al⁵⁶, gericht op psychoseksueel disfunctioneren na behandeling wegens een gynaecologische maligniteit, omvatte 1 studie over vaginale dienestrol-toediening¹⁵⁴. 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.⁵⁶ 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 al¹²⁷, gericht op interventie voor seksuele problemen na kanker in het algemeen, identificeerde ook de studie van Pitkin¹⁵⁴.

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 2003⁴⁷

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 2008²²³, Flynn et al. 2009⁵⁶

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.

Vaginale dilatatie

Uitgangsvraag

Wat zijn de behandelingsmogelijkheden bij seksueel disfunctioneren na behandeling voor cervixcarcinoom? Vaginale dilatatie

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

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 radiotherapie²²³. Deze aanbeveling is gebaseerd op een Cochrane-beoordeling door Denton et al. en gericht op het behouden van coïtus mogelijkheden⁴⁷. 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-educatieve interventies waarbij dilatatie werd aangeprezen¹²⁸. In de ene studie werd echter het seksuele functioneren niet gemeten⁸⁵ en in de andere studie werden geen verschillen gevonden in de scores voor seksueel functioneren¹⁷⁰. Miles et al.¹²⁸ 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-educatieve 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 zien¹⁷⁰.

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).

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 2008²²³; Miles and Johnson 2010¹²⁸

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

Overwegingen:

Vaginale dilatatie met een pelote kan leiden tot vaginale fistelvorming, rectumbeschadiging en psychische morbiditeit¹²⁸ (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).

Lokaal/ lokoregionaal recidief

Literatuurbespreking:

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

Medisch Technisch

Literatuurbespreking:

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-IVA¹⁴⁹. 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:

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 maligniteit¹⁴⁹.

Lokaal recidief zonder eerdere radiotherapie

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

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 overwogen²²³.

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.

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. 1999⁸³; Ijaz et al. 1998; Grigsby 2005⁶⁵; Saibishkumar et al. 2005¹⁷⁷; Jain et al. 2007⁸⁴; Haasbeek et al. 2008⁶⁷

Er zijn tegengestelde aanwijzingen dat curatieve chemo-radiotherapie voor een lokaal recidief cervixcarcinoom betere resultaten geeft dan alleen radiotherapie.

Wang et al. 1999²⁰⁹; Lee et al. 2010¹⁰⁴

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. 1998⁸²

Er zijn aanwijzingen, dat het percentage ernstige lange termijn toxiciteit na salvage radiotherapie acceptabel is .

Haasbeek et al. 2008⁶⁷

Er is onvoldoende literatuur over hyperthermie bij lokaal recidief na chirurgie.

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).

Lokaal recidief na eerdere radiotherapie

Uitgangsvraag

5. De behandeling van patiënten met recidief cervixcarcinoom? Lokaal recidief na eerdere radiotherapie

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

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 bestaan⁸. 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 overwogen²²³.

Consensus based literatuurbespreking

Observational 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^{164 45}. 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) alleen⁵⁸.

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 2008²²³ (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 2008²²³ (B)

De werkgroep is van mening dat re-irradiatie middels brachytherapie in geval van een klein vaginaal recidief zinvol 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

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).

Voorlichting en communicatie

Literatuurbespreking:

Patiënte en haar naasten worden geïnformeerd over de (on)mogelijkheden voor behandeling en palliatieve ondersteuning.

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

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.

Continuïteit van zorg / organisatie

Literatuurbespreking:

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 behandelingsituaties 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.

Spreiding en concentratie, infrastructuur

Literatuurbespreking:

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 psychosexueel 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.

Metastasen op afstand

Literatuurbespreking:

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

Medisch Technisch

Literatuurbespreking:

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.

Recidief op afstand, al dan niet met lokaal recidief

Uitgangsvraag

De behandeling van patiënten met recidief cervixcarcinoom? Recidief op afstand, al dan niet met lokaal recidief

Aanbevelingen:

Bij het vaststellen van afstandsmetastasen, al of niet met lokaal recidief, wordt combinatie-chemotherapie met carboplatine en paclitaxel geadviseerd.

Literatuurbespreking:

Metastasen en recidieven waarbij radicale locale excisie of regionale bestraling geen optie zijn, worden behandeld met palliatieve chemotherapie^{152 131}. De GOG (Gynecologic Oncology Group) organiseert fase II- en fase III-studies gericht op diverse chemotherapiecombinaties voor toename van de overlevingsduur en het progressievrije interval, waarbij de kwaliteit van leven een grote rol speelt. In fase III-studies met verschillende chemotherapiecombinaties van 2 middelen werd verbetering aangetoond van het progressievrije interval met de daarmee samenhangende voordelen, bij ifosfamide plus cisplatine, bij paclitaxel plus cisplatine, en bij topotecan plus cisplatine. Toename van de overlevingsduur werd alleen gezien bij topotecan plus cisplatine¹⁴⁹.

Met het literatuuronderzoek zijn geen prospectieve studies gevonden waarbij de combinatie cisplatine en paclitaxel vergeleken wordt met de combinatie carboplatine/paclitaxel (carbotaxol). Dit is alleen in fase 2 studies onderzocht en laat gelijkwaardige resultaten zien, echter met minder toxiciteit¹³³.

De SIGN-richtlijn van 2008 bevat het advies om palliatieve chemotherapie bestaande uit ofwel cisplatine plus topotecan dan wel cisplatine plus paclitaxel, aan te bieden aan patiënten met FIGO-stadium IVB of recidief cervixcarcinoom.

De SIGN-richtlijn²²³ beschrijft het volgende over de studie van Long et al.: Een statistisch significante 2.9 maanden verbetering in mediane overleving werd gezien bij de combinatie van cisplatin en topotecan ((50mg/m²) op dag 1 plus topotecan (0.75 mg/m²) op dag 1 tot 3 elke 3 weken) vergeleken met alleen cisplatin ((50mg/m²) elke 3 weken) van 6.5 maanden tot 9.4 maanden. Het niet gecorrigeerde relatieve risico voor overleving was 0.76 (p=0.017). Het 95% betrouwbaarheidsinterval was 0.593-0.979, dus het daadwerkelijke voordeel kan kleiner zijn.

Wanneer gecorrigeerd wordt voor performance status, leeftijd en de ziekte status aan het begin, is het relatieve risico 0.738 (p=0.0075) ten voordele van de combinatie boven monotherapie cisplatin. Het grootste verschil werd gezien in patiënten die niet eerder chemotherapie hadden gehad. En was het slechtst in patiënten die platinum therapie ontvingen in de voorgaande 12 maanden¹¹⁵. Na de zoekdatum van de SIGN-richtlijn werden enkele gerandomiseerde klinische studies gepubliceerd gericht op cisplatine-gebaseerde chemotherapie met meerdere stoffen, bij cervixcarcinoom stadium IVB of recidief cervixcarcinoom.

Een 4-armige RCT¹³¹ was gericht op het vaststellen van de toxiciteit en de effectiviteit van cisplatine in

combinatie met een ander cytostaticum, bij patiënten met stadium IV of recidief cervixcarcinoom. De referentiebehandeling bestond uit paclitaxel plus cisplatine (PC), en de interventiearmen waren gericht op vinorelbine plus cisplatine (VC), op gemcitabine plus cisplatine (GC), en op topotecan plus cisplatine (TC). Een geplande tussentijdse analyse na inschrijving van de 513e patiënt resulteerde in het afbreken van de studie wegens ontbreken van verschil in toxiciteit. De mediane totale overleving was respectievelijk: 12,9 maanden (95% CI: 10,02-16,76 maand) bij PC; 9,99 maanden (95% CI: 8,25-12,25 maand) bij VC; 10,3 maanden (95% CI: 7,62-11,60 maand) bij GC; en 10,2 maanden (95% CI: 8,61-11,66 maand) bij TC. De sterftkansverhouding tussen een experimentele combinatie en de PC-combinatie bedroeg: 1,15 (95% CI: 0,79-1,67) bij VC; 1,32 (95% CI: 0,91-1,92) bij GC; en 1,26 (95% CI: 0,86-1,82) bij TC. De kansverhouding voor PFS (Progression-Free Survival: progressievrije overleving) tussen een experimentele combinatie en de PC-combinatie bedroeg: 1,36 (95% CI: 0,97-1,90) bij VC; 1,39 (95% CI: 0,99-1,96) bij GC; en 1,27 (95% CI: 0,90-1,78) bij TC. De RR's (Response Rate: responspercentage) bij PC, VC, GC en TC waren respectievelijk 29,1%, 25,9%, 22,3%, en 23,4%. De armen waren vergelijkbaar voor wat betreft toxiciteit, met uitzondering van leukopenie, neutropenie, infecties en alopecia. Voor de kwaliteit van leven, voor neuropathie en voor pijn werden geen significante verschillen tussen de armen vermeld²⁶. De experimentele armen waren niet superieur aan de referentiearm voor wat betreft de totale overleving. Het responspercentage, de progressievrije overleving en de totale overleving neigden naar een voorkeur voor de combinatie van cisplatine met paclitaxel.

Mountzios zette een gerandomiseerde fase II-studie op met 153 patiënten met een recidief of gemetastaseerd cervixcarcinoom om te onderzoeken of de toevoeging van paclitaxel aan de combinatie van cisplatine en ifosfamide (ITP: Ifosfamide, Taxol, Platinum) tot verbetering zou leiden van het OR-percentage (Objectieve Respons), de PFS (Progression-Free Survival: progressievrije overleving) en de OS (Overall Survival: totale overleving)¹³⁷. Het OR-percentage was significant hoger in de ITP-groep (59% versus 33%, $p=0,002$). De mediane PFS was 7,9 maanden in de ITP-arm en 6,3 maanden in de IP-arm ($p=0,023$). De mediane OS was 15,4 maanden in de ITP-arm en 13,2 maanden in de IP-arm ($p=0,048$). Multivariate analyse leverde de volgende kansverhoudingen op voor ITP ten opzichte van IP: 0,70 voor terugval of progressie ($p=0,046$) en 0,75 voor sterfte ($p=0,124$). De neurotoxiciteit nam toe bij 43% van de patiënten met ITP en bij 11% van de patiënten met IP ($p<0,001$).

Conclusies:

Het is aannemelijk dat combinatietherapie leidt tot verbetering van het responspercentage, de progressievrije overleving en de totale overleving bij stadium IVB gemetastaseerd of recidief cervixcarcinoom, vergeleken met cisplatine-monochemotherapie. Combinatiechemotherapieën leiden tot een toename van de toxiciteit, hoewel niet significant tot een afname van de levenskwaliteit.

Niveau 2: Monk, Sill et al. 2009¹³¹ (B); Cella et al. 2010²⁶ (B); Hirte et al. 2006⁷⁵ (A2)

Er zijn aanwijzingen dat de behandelresultaten van paclitaxel plus cisplatine beter zijn dan die van topotecan plus cisplatine, zonder toename van de toxiciteit.

Niveau 3: Monk et al. 2009¹³¹ (B)

De werkgroep is van mening dat combinatie carboplatine en paclitaxel gelijkwaardige resultaten geeft als andere combinatietherapieën, maar met minder toxiciteit.

Niveau 4: Mening van de werkgroep

Overwegingen:

Bij de overweging tot starten met palliatieve chemotherapie dient de toxiciteit van vorige behandelingen, alsmede de verwachte palliatie op recidief gerelateerde klachten meegenomen te worden (veiligheid en patiëntenperspectief). Combinatiechemotherapie met platinumcombinaties vraagt geen extra vaardigheden van een internist-oncoloog (professioneel perspectief).

Voorlichting en communicatie

Literatuurbespreking:

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 [hier](#) te downloaden.

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.

Continuïteit van zorg / organisatie

Literatuurbespreking:

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.

Palliatieve zorg

Literatuurbespreking:

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 patiënt. 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).

TNM Classificatie

Literatuurbespreking:

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 ≤ 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

Samenvatting

Literatuurbespreking:

Hier komt een link naar het samenvattingskaartje van de richtlijn cervixcarcinoom.

Referenties

1 - Akata

Akata, D., U. Kerimoglu, et al. (2005). "Efficacy of transvaginal contrast-enhanced MRI in the early staging of cervical carcinoma." [European Radiology 15\(8\): 1727-1733.](#)

2 - Altgassen

Altgassen, C., D. Gottschild, et al. (2002). "Sentinel lymph node detection in women with cervical cancers, a prospective multicentre study, Uters III (AGO)." *Geburtshilfe Frauenheilkd* 62: 358-362.

3 - Altgassen

Altgassen, C., H. Hertel, et al. (2008). "Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO study group." [Journal of Clinical Oncology 26\(18\): 2943-2951.](#)

4 - Amit

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.

5 - Angioli

Angioli, R., I. Palaia, et al. (2005). "Role of sentinel lymph node biopsy procedure in cervical cancer: a critical point of view." [Gynecologic Oncology 96\(2\): 504-509.](#)

6 - Ansink

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.](#)

7 - Arbyn

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.](#)

8 - Badakh

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.](#)

9 - Barranger

Barranger, E., A. Cortez, et al. (2004). "Histopathological validation of the sentinel node concept in cervical cancer." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 15(6): [870-874.](#)

10 - Barranger

Barranger, E., D. Grahek, et al. (2003). "Laparoscopic sentinel lymph node procedure using a combination of patent blue and radioisotope in women with cervical carcinoma." [Cancer 97\(12\): 3003-3009.](#)

11 - Beiner

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.](#)

12 - Belhocine

Belhocine, T., A. Thille, et al. (2002). "Contribution of whole-body 18FDG PET imaging in the management of cervical cancer." [Gynecologic Oncology 87\(1\): 90-97.](#)

13 - Bender

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.](#)

14 - Benedetti-Panici

Benedetti-Panici, P., S. Greggi, et al. (2002). "Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian

multicenter randomized study." [J Clin Oncol 20\(1\): 179-188.](#)

15 - Bentivegna

Bentivegna, E., C. Uzan, 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.](#)

16 - Bentivoglio

Bentivoglio, G. and F. Diani (1981). "Use of topical benzydamine in gynecology." [Clin Exp Obstet Gynecol 8\(3\): 103-110.](#)

17 - Bernardini

Bernardini, M., J. Barrett, et al. (2003). "Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy." [Am J Obstet Gynecol 189\(5\): 1378-1382.](#)

18 - Bipat

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.](#)

19 - Bisseling

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.](#)

20 - Bjurberg

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.](#)

21 - Bodurka-Bevers

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

22 - Bodurka

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.

23 - Boughanim

Boughanim, M., S. Leboulleux, et al. (2008). "Histologic results of para-aortic lymphadenectomy in patients treated for stage IB2/II cervical cancer with negative [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in the para-aortic area." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26(15): 2558-2561.

24 - Brotto

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.](#)

25 - Buist

Buist, M. R., R. J. Pijpers, et al. (2003). "Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes followed by lymph node dissection in patients with early stage cervical cancer." [Gynecologic Oncology 90\(2\): 290-296.](#)

26 - Cella

Cella, D., H. Q. Huang, et al. (2010). "Health-related quality of life outcomes associated with four cisplatin-based doublet chemotherapy regimens for stage IVB recurrent or persistent cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study." [Gynecol Oncol 119\(3\): 531-537.](#)

27 - Chan

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.](#)

28 - Chang

Chang, W. C., Y. C. Hung, et al. (2004). "Usefulness of FDG-PET to detect recurrent cervical cancer based

on asymptotically elevated tumor marker serum levels--a preliminary report." [Cancer Invest 22\(2\): 180-184.](#)

29 - [Chao](#)

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.](#)

30 - [Chen](#)

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.](#)

31 - [Chien](#)

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.](#)

32 - [Choi](#)

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.](#)

33 - [Choi](#)

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.](#)

34 - [Chou](#)

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.](#)

35 - [Chung](#)

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.](#)

36 - [Chung](#)

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.](#)

37 - [Chung](#)

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.](#)

38 - [Chung](#)

Chung, Y. A., S. H. Kim, et al. (2003). "Usefulness of lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe detection in the identification of sentinel nodes in cervical cancer." [European journal of nuclear medicine and molecular imaging 30\(7\): 1014-1017.](#)

39 - [Covens](#)

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.](#)

40 - [Creasman](#)

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.](#)

41 - [Dargent](#)

Dargent, D. and R. Enria (2003). "Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer. Technique--preliminary results and future developments." [Critical reviews in oncology/hematology](#)

[48\(3\): 305-310.](#)

42 - Dargent

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.](#)

43 - Darlin

Darlin, L., J. Persson, et al. (2010). "The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm." [Gynecol Oncol 117\(2\): 266-269.](#)

44 - de Bie

de Bie, R. P., H. C. Vergers-Spooren, et al. (2011). "Patients with cervical cancer: why did screening not prevent these cases?" [Am J Obstet Gynecol 205\(1\): 64 e61-67.](#)

45 - de Wit

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.](#)

46 - Demark-Wahnefried

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.](#)

47 - Denton

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.](#)

48 - deSouza

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.](#)

49 - Di Stefano

Di Stefano, A. B., G. Acquaviva, et al. (2005). "Lymph node mapping and sentinel node detection in patients with cervical carcinoma: a 2-year experience." [Gynecologic Oncology 99\(3\): 671-679.](#)

50 - Duyn

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

51 - Earle

Earle, C. C. (2007). "Long term care planning for cancer survivors: a health services research agenda." [J Cancer Surviv 1\(1\): 64-74.](#)

52 - Elit

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.](#)

53 - Esajas

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.](#)

54 - Fader

Fader, A. N., R. P. Edwards, et al. (2008). "Sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: utility of intraoperative versus postoperative assessment." [Gynecol Oncol 111\(1\): 13-17.](#)

55 - Fischerova

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.](#)

56 - Flynn

Flynn, P., F. Kew, et al. (2009). "Interventions for psychosexual dysfunction in women treated for gynaecological malignancy." [Cochrane Database Syst Rev\(2\): CD004708](#).

57 - Forni

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](#).

58 - Franckena

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](#).

59 - Gaarenstroom

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](#).

60 - Gien

Gien, L. T. and A. Covens (2010). "Fertility-sparing options for early stage cervical cancer." [Gynecol Oncol 117\(2\): 350-357](#).

61 - Gil-Moreno

Gil-Moreno, A., B. Diaz-Feijoo, et al. (2005). "Total laparoscopic radical hysterectomy with intraoperative sentinel node identification in patients with early invasive cervical cancer." [Gynecologic Oncology 96\(1\): 187-193](#).

62 - Goncalves

Goncalves, V. (2010). "Long-term quality of life in gynecological cancer survivors." [Curr Opin Obstet Gynecol 22\(1\): 30-35](#).

63 - Goyal

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](#).

64 - Green

Green, J., J. Kirwan, et al. (2005). "Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix." [Cochrane Database Syst Rev\(3\): CD002225](#).

65 - Grigsby

Grigsby, P. W. (2005). "Radiotherapy for pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical cancer." [Radiat Med 23\(5\): 327-330](#).

66 - Gupta

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](#).

67 - Haasbeek

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](#).

68 - Hacker

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](#).

69 - Haie-Meder

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](#).

70 - Havrilesky

Havrilesky, L. J., S. L. Kulasingam, et al. (2005). "FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer." [Gynecol Oncol 97\(1\): 183-191.](#)

71 - Hefler

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.](#)

72 - Hertel

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.](#)

73 - Hertel

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.](#)

74 - Hertel

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.](#)

75 - Hirte

Hirte, H., J. Strychowsky, et al. (2006). Chemotherapy for Recurrent, Metastatic, or Persistent Cervical Cancer: A Clinical Practice Guideline. Evidence-Based Series [[link](#)]

76 - Hoffman

Hoffman, B. and E. Stovall (2006). "Survivorship perspectives and advocacy." [J Clin Oncol 24\(32\): 5154-5159.](#)

77 - Hoon Chung

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.](#)

78 - Hori

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.](#)

79 - Hricak

Hricak, H., C. Gatsonis, et al. (2005). "Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183." Journal of clinical oncology : official journal of the American [Society of Clinical Oncology 23\(36\): 9329-9337.](#)

80 - Hubalewska

Hubalewska, A., A. Sowa-Staszczak, et al. (2003). "Use of Tc99m-nanocolloid for sentinel nodes identification in cervical cancer." Nuclear medicine review. Central & Eastern Europe : journal of Bulgarian, Czech, Macedonian, Polish, Romanian, Russian, Slovak, Yugoslav societies of nuclear medicine and Ukrainian [Society of Radiology 6\(2\): 127-130.](#)

81 - IGZ (2009)

IGZ (2009). "Zorgketen voor kankerpatiënten moet verbeteren, [IGZ](#), Den Haag, maart 2009."

82 - Ijaz

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.](#)

83 - Ito

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.](#)

84 - Jain

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.](#)

85 - Jeffries

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.](#)

86 - Johnson

Johnson, N., T. P. Miles, et al. (2010). "Dilating the vagina to prevent damage from radiotherapy: Systematic review of the literature." *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 117(5): 522-531.

87 - Jung

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.](#)

88 - Kang

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.](#)

89 - Kim

Kim, C., N. Abu-Rustum, et al. (2011). "Oncologic outcomes of radical trachelectomy at a single institution." *Gynecol. Oncol.* 120: S110.

90 - Kim

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.](#)

91 - Kim

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.](#)

92 - Kim

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.](#)

93 - Kokka

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.](#)

94 - Koliopoulos

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.](#)

95 - Kotowicz

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.](#)

96 - Kuhnel

Kuhnel, G., L. C. Horn, et al. (2001). "[18F-FDG positron-emission-tomography in cervical carcinoma: preliminary findings]." [Zentralblatt fur Gynakologie 123\(4\): 229-235.](#)

97 - Kupets

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.](#)

98 - Kwon

Kwon, J. S. and A. M. Case (2002). "Effects of cancer treatment on reproduction and fertility." [J Obstet Gynaecol Can 24\(8\): 619-627.](#)

99 - Lambaudie

Lambaudie, E., P. Collinet, et al. (2003). "Laparoscopic identification of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: prospective study using a combination of patent blue dye injection and technetium radiocolloid injection." [Gynecologic Oncology 89\(1\): 84-87.](#)

100 - Lantzsch

Lantzsch, T., M. Wolters, et al. (2001). "Sentinel node procedure in Ib cervical cancer: a preliminary series." [British journal of cancer 85\(6\): 791-794.](#)

101 - Leblanc

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.](#)

102 - Lee

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.](#)

103 - Lee

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.](#)

104 - Lee

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.](#)

105 - Levenback

Levenback, C., R. L. Coleman, et al. (2002). "Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy." Journal of clinical oncology : official journal of the American [Society of Clinical Oncology 20\(3\): 688-693.](#)

106 - Li

Li, B., W. H. Zhang, et al. (2004). "[A pilot study on the detection of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer]." [Zhonghua fu chan ke za zhi 39\(1\): 4-6.](#)

107 - Li

Li, B., W. H. Zhang, et al. (2004). "Sentinel lymph node identification in patients with early stage cervical cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy." [Chinese medical journal 117\(6\): 867-870.](#)

108 - Li

Li, J., Z. Li, et al. (2011). "Radical abdominal trachelectomy for cervical malignancies: Surgical, oncological and fertility outcomes in 62 patients." [Gynecol. Oncol.](#)

109 - Lim

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.](#)

110 - Lin

Lin, W. C., Y. C. Hung, et al. (2003). "Usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect para-aortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings." [Gynecologic Oncology 89\(1\): 73-76.](#)

111 - Lin

Lin, Y. S., C. C. Tzeng, et al. (2005). "Sentinel node detection with radiocolloid lymphatic mapping in early invasive cervical cancer." International journal of gynecological cancer : official journal of the International

[Gynecological Cancer Society 15\(2\): 273-277.](#)

112 - [Liu](#)

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.](#)

113 - [Lobo](#)

Lobo, R. A. (2005). "Potential options for preservation of fertility in women." [N Engl J Med 353\(1\): 64-73.](#)

114 - [Loft](#)

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.](#)

115 - [Long Iii](#)

Long Iii, H. J., B. N. Bundy, et al. (2005). "Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: A Gynecologic Oncology Group study." [J. Clin. Oncol. 23\(21\): 4626-4633.](#)

116 - [Lutgens](#)

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.](#)

117 - [Maher](#)

Maher, E. J. and A. Denton (2008). "Survivorship, late effects and cancer of the cervix." [Clin Oncol \(R Coll Radiol\) 20\(6\): 479-487.](#)

118 - [Malur](#)

Malur, S., N. Krause, et al. (2001). "Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer." [Gynecologic Oncology 80\(2\): 254-257.](#)

119 - [Maneo](#)

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

120 - [Manfredi](#)

Manfredi, R., B. Gui, et al. (2009). "Localized cervical cancer (stage <IIB): accuracy of MR imaging in planning less extensive surgery", [Radiol Med. 2009 Sep;114\(6\):960-75.](#) Epub 2009 May 14.

121 - [Marchiole](#)

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.](#)

122 - [Marchiole](#)

Marchiole, P., A. Buenerd, et al. (2004). "Sentinel lymph node biopsy is not accurate in predicting lymph node status for patients with cervical carcinoma." [Cancer 100\(10\): 2154-2159.](#)

123 - [Martinez-Palones](#)

Martinez-Palones, J. M., A. Gil-Moreno, et al. (2004). "Intraoperative sentinel node identification in early stage cervical cancer using a combination of radiolabeled albumin injection and isosulfan blue dye injection." [Gynecologic Oncology 92\(3\): 845-850.](#)

124 - [Matsushita](#)

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.](#)

125 - [Maughan](#)

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.](#)

126 - McHale

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.](#)

127 - Miles

Miles, C. L., B. Candy, et al. (2007). "Interventions for sexual dysfunction following treatments for cancer." [Cochrane Database Syst Rev\(4\): CD005540.](#)

128 - Miles

Miles, T. and N. Johnson (2010). "Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy." [Cochrane Database Syst Rev\(9\): CD007291.](#)

129 - Mitchell

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.

130 - Mitchell

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.](#)

131 - Monk

Monk, B. J., M. W. Sill, et al. (2009). "Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study." [J Clin Oncol 27\(28\): 4649-4655.](#)

132 - Monk

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.](#)

133 - Moore

Moore, K. N., T. J. Herzog, et al. (2007). "A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer." [Gynecol Oncol 105\(2\): 299-303.](#)

134 - Morice

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.

135 - Morice

Morice, P., L. Juncker, et al. (2000). "Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination." [Fertil Steril 74\(4\): 743-748.](#)

136 - Mota

Mota, F. (2003). "Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities." [Acta Obstet Gynecol Scand 82\(6\): 505-509.](#)

137 - Mountzios

Mountzios, G., M. A. Dimopoulos, et al. (2009). "Randomized multicenter phase II trial of cisplatin and ifosfamide with or without paclitaxel in recurrent or metastatic carcinoma of the uterine cervix: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study." [Ann Oncol 20\(8\): 1362-1368.](#)

138 - Naik

Naik, R., P. Cross, et al. (2007). "Conservative surgical management of small-volume stage IB1 cervical cancer." [BJOG 114\(8\): 958-963.](#)

139 - Nakamoto

Nakamoto, Y., A. Eisbruch, et al. (2002). "Prognostic value of positron emission tomography using F-18-fluorodeoxyglucose in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy." [Gynecologic Oncology 84\(2\): 289-295.](#)

140 - [Nam](#)

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.](#)

141 - [Narayan](#)

Narayan, K., R. J. Hicks, et al. (2001). "A comparison of MRI and PET scanning in surgically staged loco-regionally advanced cervical cancer: potential impact on treatment." International journal of gynecological cancer : official journal of the International [Gynecological Cancer Society 11\(4\): 263-271.](#)

142 - [Niikura](#)

Niikura, H., C. Okamura, et al. (2004). "Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination 99mTc phytate and patent blue." [Gynecologic Oncology 94\(2\): 528-532.](#)

143 - [Nijhuis](#)

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.](#)

144 - [Nishio](#)

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.](#)

145 - [Nishio](#)

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.](#)

146 - [Oberoi](#)

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.

147 - [Ozsarlak](#)

Ozsarlak, O., W. Tjalma, et al. (2003). "The correlation of preoperative CT, MR imaging, and clinical staging (FIGO) with histopathology findings in primary cervical carcinoma." [European Radiology 13\(10\): 2338-2345.](#)

148 - [Park](#)

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.](#)

149 - [Pectasides](#)

Pectasides, D., K. Kamposioras, et al. (2008). "Chemotherapy for recurrent cervical cancer." [Cancer Treat Rev 34\(7\): 603-613.](#)

150 - [Peters](#)

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.](#)

151 - [Petersen](#)

Petersen, R. W. and J. A. Quinlivan (2002). "Preventing anxiety and depression in gynaecological cancer: a randomised controlled trial." [BJOG 109\(4\): 386-394.](#)

152 - [Petignat](#)

Petignat, P. and M. Roy (2007). "Diagnosis and management of cervical cancer." [BMJ 335\(7623\): 765-768.](#)

153 - [Pijpers](#)

Pijpers, R., M. R. Buist, et al. (2004). "The sentinel node in cervical cancer: scintigraphy and laparoscopic gamma probe-guided biopsy." [European journal of nuclear medicine and molecular imaging 31\(11\): 1479-1486.](#)

154 - Pitkin

Pitkin, R. M. and L. W. VanVoorhis (1971). "Postirradiation vaginitis. An evaluation of prophylaxis with topical estrogen." [Radiology 99\(2\): 417-421.](#)

155 - Plante

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.](#)

156 - Plante

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.](#)

157 - Plante

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.](#)

158 - Ploch

Ploch, E. (1987). "Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment." [Gynecol Oncol 26\(2\): 169-177.](#)

159 - Potter

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.](#)

160 - Ramirez

Ramirez, P. T., A. Jhingran, et al. (2010). "Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: a prospective correlation of surgical findings with positron emission tomography/computed tomography findings." [Cancer 2010 Nov 16.](#)

161 - Reinhardt

Reinhardt, M. J., C. Ehrhrit-Braun, et al. (2001). "Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG PET." [Radiology 218\(3\): 776-782.](#)

162 - Reynolds

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.](#)

163 - Rhim

Rhim, C. C., J. S. Park, et al. (2002). "Sentinel node biopsy as an indicator for pelvic nodes dissection in early stage cervical cancer." [Journal of Korean medical science 17\(4\): 507-511.](#)

164 - Rietbroek

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.](#)

165 - Rintala

Rintala, M. A., V. T. Rantanen, et al. (1997). "PAP smear after radiation therapy for cervical carcinoma." [Anticancer research 17\(5B\): 3747-3750.](#)

166 - Rob

Rob, L., M. Pluta, et al. (2010). "Advances in fertility-sparing surgery for cervical cancer." [Expert Rev](#)

[Anticancer Ther 10\(7\): 1101-1114.](#)

167 - [Rob](#)

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.](#)

168 - [Rob](#)

Rob, L., P. Skapa, et al. (2011). "Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer." [Lancet Oncol 12\(2\): 192-200.](#)

169 - [Rob](#)

Rob, L., P. Strnad, et al. (2005). "Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer." [Gynecologic Oncology 98\(2\): 281-288.](#)

170 - [Robinson](#)

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.](#)

171 - [Roca](#)

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.](#)

172 - [Rockall](#)

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.](#)

173 - [Roh](#)

Roh, J. W., S. S. Seo, et al. (2005). "Role of positron emission tomography in pretreatment lymph node staging of uterine cervical cancer: a prospective surgicopathologic correlation study." [European journal of cancer 41\(14\): 2086-2092.](#)

174 - [Rosa](#)

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.

175 - [Ryu](#)

Ryu, S. Y., M. H. Kim, et al. (2003). "Detection of early recurrence with 18F-FDG PET in patients with cervical cancer." [J Nucl Med 44\(3\): 347-352.](#)

176 - [Sahdev](#)

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.](#)

177 - [Saibishkumar](#)

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.](#)

178 - [Samlal](#)

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.](#)

179 - [Sandvik](#)

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.](#)

180 - [Sardi](#)

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.

181 - Sartori

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.

182 - Scott

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.

183 - Sedlis

Sedlis, A., B. N. Bundy, et al. (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.

184 - Selman

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.

185 - Sharma

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.

186 - Shepherd

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.

187 - Sheu

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.

188 - Silva

Silva, L. B., A. L. Silva-Filho, et al. (2005). "Sentinel node detection in cervical cancer with (99m)Tc-phytate." *Gynecologic Oncology* 97(2): 588-595.

189 - Sironi

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.

190 - Sironi

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.

191 - Stanton

Stanton, A. L. (2006). "Psychosocial concerns and interventions for cancer survivors." *J Clin Oncol* 24(32): 5132-5137.

192 - Stegeman

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.

193 - Stegeman

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.

194 - Sturgeon

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.](#)

195 - [Sun](#)

Sun, S. S., T. C. Chen, et al. (2001). "Value of whole body 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of recurrent cervical cancer." [Anticancer Res 21\(4B\): 2957-2961.](#)

196 - [Suprasert](#)

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.](#)

197 - [Takeda](#)

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.](#)

198 - [Tattersall](#)

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.](#)

199 - [Testa](#)

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.](#)

200 - [Vale](#)

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.](#)

201 - [van Dam](#)

van Dam, P. A., J. Hauspy, et al. (2003). "Intraoperative sentinel node identification with Technetium-99m-labeled nanocolloid in patients with cancer of the uterine cervix: a feasibility study." International journal of gynecological cancer : official journal of the International [Gynecological Cancer Society 13\(2\): 182-186.](#)

202 - [van de Lande](#)

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.](#)

203 - [van de Lande](#)

van de Lande, J., B. Torrengea, et al. (2007). "Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review." [Gynecol Oncol 106\(3\): 604-613.](#)

204 - [van Meurs](#)

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.](#)

205 - [Vergote](#)

Vergote, I., D. Tsolakidis, et al. (2008). "Value of positron emission tomography of the para-aortic lymph nodes in cervical carcinoma stage IB2-IIIb." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of [Clinical Oncology 26\(34\): 5654-5655; author reply 5655-5657.](#)

206 - [Volterrani](#)

Volterrani, F., S. Tana, et al. (1987). "Topical benzydamine in the treatment of vaginal radiomucositis." [Int J Tissue React 9\(2\): 169-171.](#)

207 - [Vorgias](#)

Vorgias, G., M. Katsoulis, et al. (2002). "Preoperative imaging of primary intra-abdominal gynaecological

malignancies. Diagnostic accuracy of CT-scan and MRI. A Greek cohort study." *European journal of gynaecological oncology* 23(2): 139-144.

208 - Wallace

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.

209 - Wang

Wang, C. J., C. H. Lai, et al. (1999). "Recurrent cervical carcinoma after primary radical surgery." *Am J Obstet Gynecol* 181(3): 518-524.

210 - Wang

Wang, H. Y., J. M. Sun, et al. (2004). "[Sentinel lymph nodes detection in patients with cervical cancer undergoing radical hysterectomy]." *Zhonghua fu chan ke za zhi* 39(1): 7-9.

211 - Wang

Wang, L. J., Y. C. Wong, et al. (2001). "Cervical carcinoma: MR imaging with integrated endorectal/phased-array coils: a pilot study." *European Radiology* 11(9): 1822-1827.

212 - Wo

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.

213 - Wright

Wright, J. D., F. Dehdashti, et al. (2005). "Preoperative lymph node staging of early-stage cervical carcinoma by [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography." *Cancer* 104(11): 2484-2491.

214 - Wydra

Wydra, D., S. Sawicki, et al. (2006). "Sentinel node identification in cervical cancer patients undergoing transperitoneal radical hysterectomy: a study of 100 cases." *Int J Gynecol Cancer* 16(2): 649-654.

215 - Yahata

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.

216 - Yamashita

Yamashita, T., H. Katayama, et al. (2009). "Management of pelvic lymph nodes by sentinel node navigation surgery in the treatment of invasive cervical cancer." *Int J Gynecol Cancer* 19(6): 1113-1118.

217 - Yeh

Yeh, L. S., Y. C. Hung, et al. (2002). "Detecting para-aortic lymph nodal metastasis by positron emission tomography of 18F-fluorodeoxyglucose in advanced cervical cancer with negative magnetic resonance imaging findings." *Oncology Reports* 9(6): 1289-1292.

218 - Yildirim

Yildirim, Y., S. Sehirali, et al. (2008). "Integrated PET/CT for the evaluation of para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer patients with negative conventional CT findings." *Gynecol Oncol* 108(1): 154-159.

219 - Yoon

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.

220 - Yu

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.

221 - Yuan

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.](#)

222 - Zola

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.](#)

223 - Sign

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2008). "Management of cervical cancer. A national clinical guideline SIGN". Edinburgh, SIGN.

Bijlagen

1. Samenstelling werkgroep

Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke verenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng (zie bijlage 2). Bij de samenstelling van de werkgroep is rekening gehouden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/ disciplines. De patiëntenvereniging is eveneens vertegenwoordigd.

Het literatuuronderzoek en het opstellen van de concept teksten is uitgevoerd door Jo Robays (KCE), Yolba Smit (IKNL), Daphne Stemkens (IKNL), Sabine Stordeur (KCE), en Joan Vlayen (KCE). Medewerkers van het IKNL waren verantwoordelijk voor de procesbegeleiding en secretariële ondersteuning.

2. Werkgroepleden

- Mw. dr. K.N. Gaarenstroom, gynaecologisch oncoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, voorzitter
- Mw. I. ter Borch, oncologieverpleegkundige afdeling gynaecologie, Medisch Spectrum Twente te Enschede
- Dhr. dr. R.L.M. Bekkers, gynaecologisch oncoloog, Universitair Medisch Centrum Nijmegen
- Dhr. V.P.M. Cliteur, patholoog, Westfriesgasthuis te Hoorn
- Dhr. prof. dr. G.J. Fleuren, patholoog, Leids Universitair Medisch Centrum
- Mw. C.J. Grimbergen, oncologieverpleegkundige afdeling gynaecologie, Leids Universitair Medisch Centrum
- Mw. H.W.G. Hamelers-Paulus, secretariaat IKNL
- Mw. R. Jensma, patiëntenvertegenwoordiger, bestuurslid Olijf
- Mw. dr. I.M. Jürgenliemk-Schulz, radiotherapeut-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Mw. prof. dr. G.G. Kenter, gynaecologisch oncoloog, Centrum Gynaecologische Oncologie Amsterdam
- Mw. drs. E.A.G. Lammerink, AIOS gynaecologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Mw. drs. J.H.F. Leemhuis, socioloog, richtlijndeskundige namens NFK
- Mw. prof. M.J.E. Mourits, gynaecologisch oncoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Mw. dr. E. Pras, radiotherapeut-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Mw. dr. A.M. Spijkerboer, radioloog, Academisch Medisch Centrum Universiteit van Amsterdam
- Mw. drs. D. Stemkens, adviseur richtlijnen IKNL
- Mw. drs. A.Y. Steutel, secretariaat IKNL
- Dhr. dr. J. van der Velden, gynaecologisch oncoloog, Academisch Medisch Centrum Universiteit van Amsterdam
- Mw. dr. P.O. Witteveen, internist-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Leden werkgroep richtlijn 2010

- Mw. dr. W.J. van Driel, gynaecologisch oncoloog, voorzitter
- M.E.L. van der Burg, internist-oncoloog
- C.L. Creutzberg, radiotherapeut-oncoloog
- H. Hollema, patholoog
- I.M. Jürgenliemk-Schulz, radiotherapeut-oncoloog
- G.G. Kenter, gynaecologisch oncoloog
- R.F.P.M. Kruitwagen, gynaecologisch oncoloog
- L.C.H.W. Lutgens, radiotherapeut-oncoloog
- L.F.A.G. Massuger, gynaecologisch oncoloog
- M.J.E. Mourits, gynaecologisch oncoloog
- P.B. Ottevanger, internist-oncoloog
- E. Pras, radiotherapeut-oncoloog
- B.F.M. Slangen, gynaecologisch oncoloog
- E.M. van der Steen-Banasik, radiotherapeut-oncoloog
- B. van Triest, radiotherapeut-oncoloog
- J. van der Velden, gynaecologisch oncoloog
- P.O. Witteveen, internist-oncoloog

3. Onafhankelijk werkgroepleden

Alle leden van de richtlijnwerkgroep hebben door middel van het invullen van een belangenverklaring verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn.

4. Betrokken en autoriserende verenigingen

Initiatief

Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie (CRGO)

Organisatie

Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)

Financiering

Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)

Het literatuuronderzoek voor subvraag 4.1 en 4.2 is mogelijk gemaakt met financiering door ZonMw.

Verenigingen die benaderd zijn voor de knelpunteninventarisatie en commentaar

Landelijk Platform Radiotherapeuten Gynaecologische Tumoren (LPRGT)

Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Nederlands Instituut voor Psychologen (NIP)

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)

Nederlandse Vereniging van Diëtisten in de Oncologie (NVD/LWDO)

Nederlands Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)

Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie (NVPO)

Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)

Regionale Tumorwerkgroepen Gynaecologie

Stichting Olijf, Netwerk van vrouwen met gynaecologische kanker

Vereniging van Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)

Werkgroep Oncologische Gynaecologie (WOG)/Peiler Oncologie

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Autoriserende verenigingen

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

Nederlands Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)

Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)

Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)

Vereniging van Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)

De volgende vereniging stemt in met de inhoud

Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

5. Wetenschappelijke onderbouwing

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 behandelingseffectiviteit 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 (zie bijlage 9)

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 gecodeerd naar mate van bewijs (zie bijlage 6). Voor de evidence tabellen (zie bijlage 10). 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.

6. Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht

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 multiple, 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

8. Uitgangsvragen

1. a. Bij patiënten met invasief cervixcarcinoom, welke diagnostische techniek resulteert in de meest accurate stadiering?
b. 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?
2. Wat is de plaats van fertilitieitsparende behandeling bij patiënten met cervixcarcinoom?
3. Bij patiënten met operatief behandeld cervixcarcinoom stadium Ib/IIa met aanwezigheid van lymfekliermetastasen, heeft postoperatieve chemoradiatie in vergelijking met postoperatieve radiotherapie een betere (ziektevrije) overleving?
4. Bij patiënten met behandeld cervixcarcinoom, welke (frequentie van) follow-up zorgt voor een betere overleving en kwaliteit van leven?
5. De behandeling van patiënten met recidief cervixcarcinoom.
6. Wat zijn de behandelingsmogelijkheden bij seksueel disfunctioneren na behandeling voor cervixcarcinoom?

13. Actualisatie

Voorwaarden voor revisie en beoordelingsfrequentie zijn vastgelegd in de richtlijn. De geldigheidstermijn voor de richtlijn (maximaal 5 jaar na vaststelling) wordt vanuit het IKNL bewaakt. Om verscheidene redenen kan actualisatie eerder dan beoogd nodig zijn. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld.

14. Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste

deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het Integraal Kankercentrum Nederland draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

15. Juridische betekenis van richtlijnen

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.

Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts.

16. Verantwoording

Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) bevordert dat mensen met kanker en hun naasten zo dicht mogelijk bij huis toegang hebben tot een samenhangend en kwalitatief verantwoord zorgaanbod.

Het Integraal Kankercentrum Nederland is opgericht om behandeling, zorg en klinisch onderzoek binnen de oncologie te verbeteren. Daarnaast heeft het een taak in het opzetten en ondersteunen van netwerken voor palliatieve zorg.

Het Integraal Kankercentrum Nederland werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Daarnaast faciliteert het Integraal Kankercentrum Nederland het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De leidraad voor de ontwikkeling van de richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg is het AGREE instrument. Dit instrument is gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en herziene richtlijnen. Het AGREE Instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar niet de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten.

Het AGREE Instrument is opgebouwd uit 23 items verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van kwaliteit van richtlijnen, namelijk:

- Onderwerp en doel betreft het doel van de richtlijn, de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is.
- Betrokkenheid van belanghebbenden richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.
- Methodologie hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.
- Helderheid en presentatie gaat over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.
- Toepassing houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.
- Onafhankelijkheid van de opstellers betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep.

17. Implementatie en evaluatie

Bij het ontwikkelen van de richtlijnen wordt rekening gehouden met de uitvoerbaarheid van de richtlijn. Daarbij wordt gelet op bevorderende of belemmerende factoren die worden uitgewerkt in een implementatieplan. Om het gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen wordt een samenvattingkaart gemaakt. Daarnaast wordt de richtlijn gepubliceerd op Oncoline (de website van het IKNL). Tevens wordt de richtlijn verspreid onder de professionals via de (wetenschappelijke) verenigingen en de werkgroepen van het Integraal Kankercentrum Nederland.

Tijdens het ontwikkelen van de richtlijn worden indicatoren voor de evaluatie van de aanbevelingen in de richtlijn opgesteld. Middels een documentatieproject kan met behulp van deze indicatoren worden vastgesteld in hoeverre de richtlijn wordt nageleefd. De informatie uit het documentatieproject vormt input bij de revisie van richtlijn.

18. Kennislacunes

Uitgangsvraag 1

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

1. Wat zijn de indicaties voor het maken van een PET/CT bij cervixcarcinoom? Doelmatigheid- en kosteneffectiviteitsanalyses zijn er nog niet in voldoende mate.
2. Geeft MRI betere informatie bij stadiering dan het onderzoek onder narcose en hoe is de kosteneffectiviteit?

Uitgangsvraag 2

Wat is de plaats van fertiliteitsparende behandeling bij vrouwen met cervix carcinoom?

1. Er is geen gerandomiseerd onderzoek naar de verschillen in uitkomst tussen een radicale vaginale trachelectomie en een radicale abdominale trachelectomie. De huidige kennis is gebaseerd op case series.
2. Verder is onbekend in welke situaties een parametriumresectie achterwege kan worden gelaten. Wat is het verschil in uitkomst tussen een conisatie + pelviene lymfadenectomie versus een radicale trachelectomie (dus met meenemen van het parametrium) + pelviene lymfadenectomie bij patiënten met een vroeg stadium cervixcarcinoom?

Uitgangsvraag 3

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?

1. Het is niet geheel duidelijk of aanvullende behandeling (zo ja, welke en in welke vorm) bij patiënten na een radicale hysterectomie met een tumorgrootte < of > 2 cm en 1 of 2 positieve klieren een verbetering van de overleving zal geven. Echter deze groep zal nooit voldoende groot zijn voor randomisatie.
2. De vorm en toediening van chemotherapie toegevoegd aan de postoperatieve radiotherapie is onduidelijk (concurrent, sequentieel of gecombineerd). Deze studies lopen in de Verenigde Staten.

Uitgangsvraag 4

Bij patiënten met een behandeld cervixcarcinoom, welke (frequentie van) follow-up zorgt voor een betere overleving en kwaliteit van leven?

Er zijn geen gerandomiseerde studies over het verschil in overleving/kwaliteit van leven tussen de behandeling van asymptomatische patiënten en symptomatische patiënten met een recidief/metastasen op afstand bij cervixcarcinoom.

Uitgangsvraag 5

De behandeling van patiënten met recidief cervixcarcinoom.

1. Het is nog onbekend of de toevoeging van biologicals aan chemotherapie bij patiënten met metastasen op afstand van cervixcarcinoom, een betere overleving en kwaliteit van leven geeft dan chemotherapiecombinaties alleen. Behandeling van recidief binnen bestraald gebied dient verder onderzocht te worden.

Uitgangsvraag 6

Wat zijn de behandelingsmogelijkheden bij seksueel disfunctioneren na behandeling voor cervixcarcinoom?

1. Er is tegenstrijdige literatuur over het effect van lokale oestrogeentoediening en benzydamine-douches ter preventie van dyspareunie en ter bestrijding van vaginale stenose na radiotherapie bij cervixcarcinoom. Tevens ontbreekt hierbij de evidence over de toediening van oestrogenen bij postmenopauzale vrouwen versus premenopauzale vrouwen.
2. Er is tegenstrijdige literatuur over de effectiviteit van systematische vaginale dilatatie met een pelote ter preventie van vaginale adhesie vorming na radiotherapie. Tevens ontbreekt literatuur over de effectiviteit van vaseline tampons na radiotherapie.
3. Er ontbreekt literatuur over de geïntegreerde aanpak van seksueel disfunctioneren na behandeling cervixcarcinoom.

Notities

Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerde trials) van 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 gevolgd 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 multiple, 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.

Niveau van bewijs van de conclusies	
1	ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
2	ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
3	ten minste één onderzoek van niveau A2, B of C;
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: oncoline@iknl.nl

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website www.oncoline.nl of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Externe links

De website www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.