

BELEIDSLIJNEN MALIGNE TUMOREN VAN DE CERVIX

1. INLEIDING

Een persisterende Humaan Papilloma Virus (HPV) infectie is de meest belangrijke factor in het ontwikkelen van een cervixcarcinoom.

Andere epidemiologische risicofactoren geassocieerd met cervixkanker zijn roken, sexueel gedrag.

In ongeveer 80% van de gevallen gaat het om een plaveiselcelcarcinoom en in 20% om een adenocarcinoom van de cervix.

Belangrijke preventiestrategieën sluiten in vroege opsporing via HPV/cytologie screening (secundaire preventie) en vaccinatieprogramma (primaire preventie). Therapeutische vaccins zijn in ontwikkeling.

2. DIAGNOSE

Klachten bij presentatie sluiten in: waterige en slechtruikende vaginale afscheiding, abnormale bloedingen (postcoitale of intermittente spotting), pijn.

Patiënten hebben meestal een laatste gynaecologische controle in een ver verleden.

De diagnose wordt gesteld op een cervixbiopsie en klinisch onderzoek (onder narcose).

3. EXPLORATIE

Naast een klinisch onderzoek dat nog steeds het stadium van ziekte bepaalt, zijn de volgende onderzoeken aangewezen :

3.1. BEELDVORMING:

- < Stadium IB: per definitie niet zichtbaar op beeldvorming (IB occult)
- Stadium IB1: beeldvorming optioneel bij tumoren < 2cm
- Stadium IB1/2 en hoger:

3.1.1. Low dose CT thorax zonder contrast

Hogere sensitiviteit voor longmetastasen dan RX thorax.

3.1.2. MRI pelvis (lokale uitbreiding vanaf stadium IB2)

MRI superieur voor bepaling van grootte tumor, diepte cervicale invasie, locoregionale uitbreiding (invasie bekkenwand, parametria,blaas, rectum)

Cervicaal stroma heeft een lage signaalintensiteit, tumor heeft een hoge signaalintensiteit op T2 ongeacht het subtype. Dit biedt dus voldoende intrinsiek contrast voor evaluatie (in tegenstelling tot CT) T1 voor beoordeling anatomische verhoudingen.

Gebruik van Gadolinium, vooral nuttig voor kleine tumoren.

Diffusie voor adenopathieën, therapierespons,...

3.1.3. PET/CT vanaf stadium IB2 (extrapelviene ziekte)

PET-CT wordt uitgevoerd in de houding voor bepalen van het bestralingsveld bij radiotherapieplanning

Sensitiviteit voor aantasting para-aortische klieren = 95%; superieur tot CT en PET.

Tekening kan dus aanvaard worden als pathologisch. Een negatieve PET/CT bij stadium IB2 of meer dient laparoscopisch geëxploreerd te worden.

Detectie supraclaviculaire klieren (linker supraclaviculaire regio): bij 8 % van de patienten met cervixcarcinooma wordt een pathologische supraclaviculaire klier gevonden. In 40 % van de gevallen hiervan zien we para-aortische klieren aangetast.

3.2. CYSTO-EN RECTOSCOPIE

Zelden wanneer invasie van blaas en/of rectum wordt vermoed en om dit histologisch te bevestigen.

3.3. ONDERZOEK ONDER NARCOSE

Bij moeilijk of onmogelijk klinisch onderzoek in de onderzoekskamer ; onderzoek onder narcose best door twee onderzoekers (chirurg en eventueel radiotherapeut)

4. STAGING (FIGO)

De FIGO staging van het cervixcarcinoom is voornamelijk gebaseerd op een klinisch onderzoek waarbij het integreren van informatie uit beeldvorming (MRI en PET/CT) toegelaten is voor geïndividualiseerde behandeling.

Stadium I De tumor is beperkt tot de cervix

IA Invasieve tumor alleen microscopisch vast te stellen. Alle macroscopisch zichtbare letsels zijn IB letsels zelfs als ze al zijn ze slechts oppervlakkig invasief. De invasiediepte wordt gemeten vanaf de basis van het epitheel = invasiediepte van maximaal 5mm en een horizontale spreiding van maximaal 7mm. Invasie van vaatstructuren verandert het stadium niet.

IA1 Stromale invasie niet dieper dan 3 en niet breder dan 7 mm

IA2 Stromale invasie dieper dan 3 mm doch niet meer dan 5 mm en niet breder dan 7 mm

IB Klinisch zichtbare letsels beperkt tot de cervix en preklinische kankers

groter dan IA

IB1 Zichtbaar letsel niet groter dan 4 cm

IB2 Zichtbaar letsel groter dan 4 cm

Stadium II Tumorale uitbreiding buiten de cervix doch niet tot de bekkenwand of tot het onderste derde van de vagina.

IIA Enkel invasie van het bovenste 2/3 van de vagina

IIA1 klinisch zichtbaar letsel \leq 4cm

IIA2 klinisch zichtbaar letsel $>$ 4cm

IIB Parametriale invasie

Stadium III Uitbreiding tot tegen de bekkenwand en/of invasie van het distale derde van de vagina en/of hydronefrose of non-funktionele nier.

IIIA Invasie van distale derde van de vagina, zonder uitbreiding tot de bekkenwand.

IIIB Uitbreiding naar de bekkenwand of/en hydronefrose of nonfunctionele nier.

Stadium IV **Uitbreiding buiten het bekken of met biopsie bewezen invasie van de blaas of rectummucosa (bulleus oedeem onvoldoende voor stadium IV).**

IVA Uitbreiding naar organen in de omgeving

IVB Aantasting op afstand

5. **BEHANDELING**

5.1. CHIRURGISCHE STAGING

5.1.1. Pelviene lymfadenectomie / Sentinelklierprocedure

Evidentie level I is er nog niet om beide technieken als evenwaardig te beschouwen maar de techniek wordt meer en meer gebruikt zeker bij kleine tumoren < 2cm..

De sentinelklierprocedure laat een ultrastaging toe met hogere detectie van micrometastasen alsook het visualiseren van abberante lymfedrainages gelegen buiten de klassieke anatomie van een bekken lymfadenectomie.

Indien de sentinel slecht aan één zijde aankleurt, dient een contralaterale pelviene lymfadenectomie uitgevoerd worden.

Alle verdachte en/of sterk vergrote klieren dienen naast de sentinelklier eveneens verwijderd te worden.

5.1.2. Para-aortale lymfadenectomie

Aantasting van para-aortale klieren is meestal verbonden met positieve pelviene lymfeklieren, tumoren groter dan 2cm en positieve klieren ter hoogte van Iliaca Communis. Een para-aortale lymfadenectomie tot het niveau van de a mesenterica inferior als deel van een chirurgische staging wordt aanbevolen mits dit laparoscopisch uitgevoerd wordt. Het uitruimen van para-aortale klieren kleiner dan 5 mm mag bovendien een therapeutisch voordeel hebben. Drie GOG studies toonden een iets betere prognose aan bij patiënten die een chirurgische staging van de para-aortale klieren ondergingen dan de groep die enkel een radiologische staging ondergingen.

De aanwezigheid van meer dan 1 positieve klier bij chirurgische staging impliceert chemo-radiatie als primaire behandeling van keuze.

5.2. CONSERVATIEVE / FERTILITEITS-SPARENDE BEHANDELING

Een fertiliteits-sparende aanpak mag enkel overwogen worden bij geselecteerde patiënten en na uitgebreide bespreking met de patiënte over de voor- en nadelen van deze aanpak.

Stadium 1A1 zonder lymfevatinvasie : Een conisatie met vrije snijranden volstaat. “Cold Knife” techniek wordt aangeraden om een “en bloque” excisie te bekomen van het letsel. Indien er wel lymfevatinvasie aanwezig is, wordt een pelviene lymfadenectomie en/of sentinelklierprocedure uitgevoerd.

Stadium IA2 of IB1 met tumoren $\leq 2\text{cm}$: radicale trachelectomie met een pelviene lymfadenectomie en/of sentinelklierprocedure kan uitgevoerd worden.

Andere vragen voor fertiliteitssparende chirurgie.

Gezien hun agressief karakter zijn neuro-endocriene carcinomen van de cervix geen kandidaten tot fertiliteitssparende chirurgie.

5.3. DEFINITIEVE BEHANDELING

Stadium IA1:

- conisatie of eenvoudige hysterectomie.
- Bij LVI ook pelviene lymfadenectomie uitvoeren.

Stadium IA2 :

- Conisatie of eenvoudige hysterectomie als geen LVI.
- Eenvoudige hysterectomie en bilaterale pelviene lymfadenectomie/SLN bij LVI.

Stadium IB1 en stadium IIA1 :

- Bij negatieve chirurgische staging volgt meestal een (gemodificeerde) radicale hysterectomie
- Bij chirurgisch onfitte patiënten en bij positieve chirurgische staging :
bekkenbestraling + brachytherapie tot totale dosis van 80-85Gy.

Stadium IB2 en stadium IIA2 :

- Bekkenbestraling met concomitante cisplatinum chemotherapie + brachytherapie tot > 85 Gy.

Het uitvoeren van een adjuvante hysterectomie zou de lokale controle in het kleine bekken verbeteren doch niet de “overall survival” maar is geassocieerd met een hogere morbiditeit. Deze hysterectomie kan wel overwogen worden bij residuele ziekte 6-9 weken na de chemoradiatie.

- Bij negatieve chirurgische staging wordt in geselecteerde patiënten (meestal jongere patiënten voor behoud seksuele functie) een radicale hysterectomie aangeboden.
- NACT gevolgd door radicale hysterectomie en lymfadenectomie in geselecteerde patiënten. Resultaten EORTC studie af te wachten.

Adjuvante behandeling met chemoradiotherapie na heekunde:

De noodzaak tot adjuvante chemoradiatie zoals hieronder gestipuleerd, dient vermeden te worden wegens cumulatieve toxiciteit en morbiditeit. Indien er prognostisch ongunstige factoren aanwezig zijn bij presentatie is de primaire behandeling van keuze chemoradiatie.

Indicaties voor adjuvante chemoradiatie:

- Positieve bekken klieren: RT bekken
- Positieve snijranden (parametria, vagina): RT bekken + brachytherapie
- Volumineuze tumoren: RT bekken + brachytherapie
- Para-aortische klier aantasting: uitbreiding bestralingsveld naar para-aortische lymfeklieren

Stadia IIB, III, IVA:

- Chirurgische staging
- Bekkenbestraling met concomitante cisplatinum chemotherapie + brachytherapie tot > 85 Gy.

Stadium IVB :

- Cisplatinum gebaseerde chemotherapie al dan niet gecombineerd met bevacizumab.
- Individuele RT ter lokale controle in het bekken of andere symptomen.

5.4. TOEVALLIGE VONDST VAN CERVIXCARCINOOM BIJ HYSTERECTOMIE:

- Bij negatieve snijranden en geen LVI: Observatie voor stadium IA1.

- Bij negatieve snijranden en staging beperkt to stadium IB1 tumor kleiner dan 2 cm: aanvullende lymfadenectomie
- Bij negatieve snijranden en tumor >2cm :
 - Pelvische bestraling met concomitante cisplatinum chemotherapie + brachytherapie
 - Parametrectomie + colpectomie bovenste 1/3 + lymfadenectomie in geselecteerde gevallen waar risico op adjuvante chemoradiatie klein geacht wordt
- Bij positieve snijranden :
 - Pelvische bestraling met concomitante cisplatinum chemotherapie bij hogere stadia + brachytherapie

6. OPVOLGING

6.1 KLINISCH ONDERZOEK

Eerste jaar om de 3 maanden

Tweede jaar om de 4 maanden

Derde tot vijfde jaar om de 6 maanden, dan jaarlijks.

6.2 PAP SMEAR

cytologie van de koepel controversieel zeker in bestraald gebied.

6.3 CERVIXBIOPSIE

Bij patiënten met groot volume tumoren (stadium IB2 tot IIIB) welke chemoradiatie ondergingen met goede respons kan na 3 maanden een biopsie van de cervix genomen worden om centrale actieve residuele tumor op te sporen zo consolidatiechirurgie toepasselijk is in het licht van de algemene toestand van de patiënt.

6.4 BEELDVORMING

Wordt niet routinematig aanbevolen. Enkel in functie van de symptomatologie en bevindingen die verdacht zijn op een recidief.

6.5 PATIËNT AANBEVELINGEN

Aandacht voor symptomen die mogelijks op een recidief kunnen wijzen. (vaginaal verlies, gewichtsverlies, anorexie, pijn thv bekken/heup/rug, aanhoudende hoest).

Motiveren tot fysieke activiteit, gezonde voeding en rookstop.

7. RECIDIEVEN

7.1 LOKALE RECIDIEVEN

7.1.1. Zonder voorafgaande bestraling

Curatieve radiotherapie met chemotherapie (cisplatinum) en eventueel brachytherapie al dan niet geassocieerd met bevacizumab.

Chirurgische resectie in geslecteerde gevallen kan overwogen worden.

7.1.2. Na voorafgaande bestraling

Bij kleine centrale letsels (<2 cm): radicale hysterectomie / chirurgische resectie in geselecteerde gevallen

Pelvische exenteratie zo mogelijk en met intentie tot curatie

Anders chemotherapie al dan niet gecombineerd met bevacizumab

Comfortbehandeling

7.2 METASTATISCHE RECIDIEVEN

7.2.1. Geïsoleerd recidief

Overweeg metastasectomie of RT van adenopathieën *of*

Chemotherapie *en/of*

Comfort behandeling

7.2.2 Multipele recidieven

Chemotherapie *en*

Comfort behandeling

Nieuwe terugbetaling: bevacizumab bij gemetastaseerd cervixcarcino

- 3.7 maanden winst in OS tov chemotherapie alleen
- 3-wekelijks 15mg/kg; met cisplatinum-paclitaxel
- Pas op: graad 3 fistels (6%) en thrombo-embolie (8%)

Bron NCCN 1-2016