Oncologisch Handboek Gynaecologie

[1 Pathologiewerkgroep 5](#_Toc394479852)

[1.1 Doel 5](#_Toc394479853)

[1.2 Samenstelling 5](#_Toc394479854)

[1.3 MOC 5](#_Toc394479855)

[1.3.1 Doel 5](#_Toc394479856)

[1.3.2 Samenstelling MOC 5](#_Toc394479857)

[1.3.3 Frequentie 5](#_Toc394479858)

[1.4 Kankerregistratie 6](#_Toc394479859)

[1.4.1 Incidentiemeting: via MOC 6](#_Toc394479860)

[1.4.2 Opvolging: behandelplan 6](#_Toc394479861)

[1.4.2.1 Indicatoren 6](#_Toc394479862)

[1.4.2.2 Op te volgen kwaliteitsindicatoren en bijwerkingen vastgelegd door de pathologie werkgroep 6](#_Toc394479863)

[1.5 Verwijzingen 6](#_Toc394479864)

[1.5.1 Interne verwijzing 6](#_Toc394479865)

[1.5.1.1 Diagnostiek 6](#_Toc394479866)

[1.5.1.2 Behandeling 6](#_Toc394479867)

[1.5.2 Externe verwijzing 7](#_Toc394479868)

[1.5.2.1 Diagnostiek 7](#_Toc394479869)

[1.5.2.2 Behandeling 7](#_Toc394479870)

[1.6 Medisch en niet-medische omkadering 7](#_Toc394479871)

[1.6.1 Lijst geneesheren medische urgenties gyneco-oncologie 9](#_Toc394479872)

[1.6.2 Structuur 9](#_Toc394479873)

[1.6.2.1 Hospitalisatieafdelingen 9](#_Toc394479874)

[1.6.2.2 Ambulante zorg 9](#_Toc394479875)

[2 Multidisciplinair handboek: Diagnose- en behandelingsprotocols 10](#_Toc394479876)

[2.1 Vulvacarcinoom 10](#_Toc394479877)

[2.1.1 Inleiding 10](#_Toc394479878)

[2.1.2 Epidemiologie 10](#_Toc394479879)

[2.1.3 Risicofactoren 10](#_Toc394479880)

[2.1.4 Diagnose 10](#_Toc394479881)

[2.1.4.1 Symptomen 10](#_Toc394479882)

[2.1.4.2 Lichamelijk onderzoek 11](#_Toc394479883)

[2.1.4.3 Cytologisch onderzoek 11](#_Toc394479884)

[2.1.4.4 Vulvoscopie en afname van gerichte biopsieën 11](#_Toc394479885)

[2.1.4.5 Beeldvormende technieken en bijkomende onderzoeken 11](#_Toc394479886)

[2.1.5 Stadiëring (chirurgisch-pathologisch) 11](#_Toc394479887)

[2.1.5.1 FIGO stadiëring (1994) 11](#_Toc394479888)

[2.1.5.2 UICC stadiëring 12](#_Toc394479889)

[2.1.5.2.1 Lymph node spread of cancer (N) 12](#_Toc394479890)

[2.1.5.2.2 Distant spread of cancer (M) 13](#_Toc394479891)

[2.1.6 Therapie 13](#_Toc394479892)

[2.1.6.1 VIN I-II-III: 13](#_Toc394479893)

[2.1.6.2 FIGO stadium 1: 13](#_Toc394479894)

[2.1.6.3 FIGO stadium II: 14](#_Toc394479895)

[2.1.6.4 FIGO stadium III: 14](#_Toc394479896)

[2.1.6.5 FIGO stadium IV: 14](#_Toc394479897)

[2.1.7 Follow-up 15](#_Toc394479898)

[2.1.7.1 Doel 15](#_Toc394479899)

[2.1.7.2 Frequentie 15](#_Toc394479900)

[2.1.7.3 Follow-up onderzoek 15](#_Toc394479901)

[2.1.8 Prognose 15](#_Toc394479902)

[2.1.8.1 Survival rates for squamous cell carcinoma of the vulva, by stage 15](#_Toc394479903)

[2.1.8.2 Survival rates for adenocarcinoma of the vulva, by stage 15](#_Toc394479904)

[2.2 Endometriumcarcinoom 16](#_Toc394479905)

[2.2.1 Epidemiologie 16](#_Toc394479906)

[2.2.2 Risicofactoren 16](#_Toc394479907)

[2.2.3 Diagnose 16](#_Toc394479908)

[2.2.3.1 Symptomen: 16](#_Toc394479909)

[2.2.3.2 Lichamelijk onderzoek: 16](#_Toc394479910)

[2.2.3.3 Laboratorium onderzoek: 16](#_Toc394479911)

[2.2.3.4 Histologisch onderzoek: 17](#_Toc394479912)

[2.2.3.5 Beeldvormende technieken: 17](#_Toc394479913)

[2.2.3.6 Endoscopische technieken: 17](#_Toc394479914)

[2.2.4 Stadiëring (chirurgisch-pathologisch) 17](#_Toc394479915)

[2.2.4.1 FIGO 17](#_Toc394479916)

[2.2.4.2 TNM 17](#_Toc394479917)

[2.2.5 Therapie 18](#_Toc394479918)

[2.2.5.1 Atypische hyperplasie 18](#_Toc394479919)

[2.2.5.2 Therapie endometriumcarcinoom 18](#_Toc394479920)

[2.2.5.2.1 Primair chirurgisch 18](#_Toc394479921)

[2.2.5.2.2 Primaire radiotherapie 19](#_Toc394479922)

[2.2.5.2.3 Postoperatieve radiotherapie 19](#_Toc394479923)

[2.2.5.2.4 Medicamenteuze therapie 20](#_Toc394479924)

[2.2.6 Follow-up 20](#_Toc394479925)

[2.2.6.1 Gericht op: 20](#_Toc394479926)

[2.2.6.2 Frequentie 20](#_Toc394479927)

[2.2.6.3 Onderzoek 20](#_Toc394479928)

[2.2.7 Prognose 21](#_Toc394479929)

[2.3 Premaligne en maligne cervixpathologie 21](#_Toc394479930)

[2.3.1 Epidemiologie 21](#_Toc394479931)

[2.3.2 Opsporing (pre)maligne lesies 21](#_Toc394479932)

[2.3.2.1 Cytologisch onderzoek 21](#_Toc394479933)

[2.3.2.1.1 Indicatie voor het afnemen van een cervixsmear 21](#_Toc394479934)

[2.3.2.1.2 Optimale techniek voor het afnemen van een uitstrijkje 21](#_Toc394479935)

[2.3.2.1.3 Beleid bij afwijkende cervixcytologie 21](#_Toc394479936)

[2.3.2.2 Colposcopisch onderzoek 22](#_Toc394479937)

[2.3.2.2.1 Indicaties 22](#_Toc394479938)

[2.3.2.2.2 Techniek colposcopie 22](#_Toc394479939)

[2.3.2.3 Endocervicale curettage 22](#_Toc394479940)

[2.3.3 Beleid na colposcopie en cervixhistologie 22](#_Toc394479941)

[2.3.4 Follow-up van CIN 23](#_Toc394479942)

[2.3.4.1 Micro-invasief cervixcarcinoom 23](#_Toc394479943)

[2.3.4.1.1 Definitie 23](#_Toc394479944)

[2.3.4.2 Behandeling 23](#_Toc394479945)

[2.3.4.3 Follow-up 23](#_Toc394479946)

[2.3.5 Macro-invasief cervixcarcinoom 23](#_Toc394479947)

[2.3.5.1 Definitie 23](#_Toc394479948)

[2.3.5.2 Symptomen 23](#_Toc394479949)

[2.3.5.3 Stadiëringsonderzoeken 24](#_Toc394479950)

[2.3.5.4 FIGO Stadiëring 24](#_Toc394479951)

[2.3.5.5 TNM 24](#_Toc394479952)

[2.3.5.6 Behandeling van het macro-invasief cervixcarcinoom 25](#_Toc394479953)

[2.3.5.7 Follow-up van patiënten met macro-invasief cervixcarcinoom 26](#_Toc394479954)

[2.3.5.7.1 Doel 26](#_Toc394479955)

[2.3.5.7.2 Frequentie 26](#_Toc394479956)

[2.3.5.7.3 Onderzoeken 26](#_Toc394479957)

[2.3.6 Behandeling recidief en metastasen 26](#_Toc394479958)

[2.3.7 Prognose 27](#_Toc394479959)

[2.4 Epitheliaal ovarium carcinoom 27](#_Toc394479960)

[2.4.1 Kliniek en genetica 27](#_Toc394479961)

[2.4.2 Stadia en stadiëring 27](#_Toc394479962)

[2.4.3 Staging FIGO en TNM 27](#_Toc394479963)

[2.4.3.1 Stadiëring FIGO 27](#_Toc394479964)

[2.4.3.2 TNM 28](#_Toc394479965)

[2.4.4 Pathologie 29](#_Toc394479966)

[2.4.4.1 Epitheliale ovariumtumoren 29](#_Toc394479967)

[2.4.5 Prognose 29](#_Toc394479968)

[2.4.6 Heelkunde 29](#_Toc394479969)

[2.4.6.1 Debulking heelkunde ab initio 29](#_Toc394479970)

[2.4.6.2 Interval debulking 30](#_Toc394479971)

[2.4.6.3 Secundaire debulking 30](#_Toc394479972)

[2.4.6.4 Palliatieve heelkunde 30](#_Toc394479973)

[2.4.7 Chemotherapie 30](#_Toc394479974)

[2.4.7.1 Actieve middelen 30](#_Toc394479975)

[2.4.7.2 Tumor response 30](#_Toc394479976)

[2.4.7.3 Platinum resistentie 31](#_Toc394479977)

[2.4.7.4 Optimaal eerste lijn schema 31](#_Toc394479978)

[2.4.8 Radiotherapie 31](#_Toc394479979)

[2.4.9 Endocriene therapie 31](#_Toc394479980)

[2.4.10 Herceptine 31](#_Toc394479981)

[2.4.11 Consensus voorstel MISA OC : Beleidslijnen ovariumcarcinoom 31](#_Toc394479982)

[2.4.11.1 Appendices 31](#_Toc394479983)

[2.4.11.1.1 Calvert formule 31](#_Toc394479984)

[2.4.11.1.2 Cockroft 32](#_Toc394479985)

[2.4.11.1.3 Jelliffe methode 32](#_Toc394479986)

# Pathologiewerkgroep

## Doel

Samen met geneesheren van de betrokken pathologie groep het zorgprogramma oncologie structureren, samenwerkingsafspraken maken deze evalueren en bijsturen.

## Samenstelling

Gen med spec HK Dr. L. Verkinderen

Gen med spec HK Dr. J. Hauspy

Oncologen Dr. L. Dirix

Radiotherapeut Dr. G. Buelens

Radiologie Dr. A. De Schepper

Nucleaire geneeskunde Dr. F. Homans

Anatomopathologie Dr. P. Vermeulen

 Dr. C. Colpaert.

Verpleegkundige Carine Martens

 Amber Neefs

Coördinator pathologiewerkgroep Dr. J. Hauspy

## MOC

### Doel

Het multidisciplinair bespreken van het meest optimale behandel- en verzorgingsplan conform de vooropgestelde richtlijnen opgenomen in het multidisciplinair oncologisch handboek.

### Samenstelling MOC

Dr. G. Buelens

Dr. L. Dirix

Dr. A. Rutten

Dr. J. Vandebroek

Dr. C. De Pooter

Dr. R. Weytjens

Dr. A. De Schepper

Dr. A. Bernaerts

Dr. L. Verkinderen

Dr. J. Hauspy

Dr. F. Homans

Dr. P. Vermeulen

Dr. C. Colpaert

### Frequentie

MOC heeft plaats elke maandag van 8.00-9.00 u en woensdag van 7.30-8.30 u in de aula, Oosterveld te campus Sint Augustinus.

## Kankerregistratie

### Incidentiemeting: via MOC

### Opvolging: behandelplan

#### Indicatoren

* Verwijzing gebruikte richtlijn
* Verantwoording afwijking
* Follow–up plan
* Bijwerkingen
* Ziekte vrije overleving
* Overleving

#### Op te volgen kwaliteitsindicatoren en bijwerkingen vastgelegd door de pathologie werkgroep

* Disease free survival
* Overall survival
* Complicaties na heelkunde
* Complicaties na radiotherapie
* Complicatie bij chemotherapie
* Dosis intensiteit chemo

## Verwijzingen

### Interne verwijzing

#### Diagnostiek

1. **Tru-cut biopsies:**
**Dienst :** radiologie
**Verantwoordelijke:** Dr. A. De Schepper
Dr. Pouillon
Dr. Bernaerts
2. **PET-scan:**
**Da Vinci**

#### Behandeling

**A) Behandeling**: Pelviene chirurgie
**Dienst**: Gynaecologische Oncologie
**Verantwoordelijke**: Dr. L. Verkinderen en Dr. J. Hauspy
**Verwijspatroon**: In principe vormen patiënten met een

* stadium IA2-IV cervixcarcinoom
* alle stadia ovariumcarcinoom
* alle stadia vulvacarcinoom
* endometriumcarcinoom
	+ - Graad 2 of 3 endometrioid carcinoom
		- alle niet endometrioide carcinomen
		- alle carcinomen groter dan 2 cm
		- klinisch/radiologisch stadium Ib-IV

een indicatie voor doorverwijzing naar de afdeling Gynaecologische Oncologie.

**B) Behandeling:** chemotherapie
**Dienst:** medische oncologie
**Verantwoordelijke**: Dr. L. Dirix, Dr. A. Prové

**C) Behandeling:** concomitante radio-chemotherapie
**Dienst:** radiotherapie en dagzaal chemotherapie
**Verantwoordelijke**: Dr. C. De Pooter en Dr. A. Prové

**D) Behandeling:** radiotherapie
**Dienst:** radiotherapie
**Verantwoordelijke**: Dr. C. De Pooter

**E) Behandeling:** pijnkliniek
**Dienst:** pijnkliniek
**Verantwoordelijke**: Dr. Vanduynhoven Eric

**F) Behandeling:** psychologische steun
**Verantwoordelijke**: Mevr. E. Verhaegen

**G) Experimentele behandelingen
Verantwoordelijke**: Dr. L. Dirix

**H) Behandeling:** Plastische & reconstructieve heelkunde **Dienst:** Dienst reconstructieve heelkunde Sint-Augustinus

 **Verantwoordelijke**: dr. J. Vanoorbeek

**I) Behandeling**: genetisch advies
**Dienst**: Genetica
**Verantwoordelijke:** Dr. M. De Smet

**J) Behandeling:** Plaatsen port-à-cath
**Dienst:** algemene chirurgie
**Verantwoordelijke:** Dr. M. Huyghe

### Externe verwijzing

#### Diagnostiek

Genetica KU Leuven

#### Behandeling

Prelevatie eierstokken:

KU Leuven

## Medisch en niet-medische omkadering

* Geneesheer-specialist oncoloog vertegenwoordiger van de dienst medische oncologie
Dr. L. Dirix
* Geneesheer-specialist oncoloog vertegenwoordiger van de dienst radiotherapie
Dr G. Buelens
* Geneesheer-specialist in de gynaecologische oncologie
Dr. J. Hauspy
Dr. L. Verkinderen
* Geneesheer-specialist in gynecologie
Dr. J. Van Wiemeersch

Dr. N. Jordens

Dr. B. Loix

Dr. M. Aerts
Dr. P. Albertyn
Dr. C. Eelen
Dr. G. Kermans
Dr. P. Meulyzer
Dr. D. Smet
Dr. K. Hansen
Dr. V. Catry

Dr. K. Aerts

Dr. D. De Schrijver

Dr. L. Dykmans

Dr. E. Desmedt

Dr. C. Simoens

Dr. E. Bailleul

Dr. L. Van Den Belt

Dr. J. Renard

Dr. P. Elst

Dr. L. Oeyen

Dr. M. Dewulf

Dr. F. Cha’ban

* Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst Pathologie-Anatomie
Dr. P. Vermeulen

Dr. C. Colpaert

* Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst radiologie
Dr. A. De Schepper
* Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst nucleaire geneeskunde
Dr. F. Homans
* Labo moleculaire biologie
S. Van Laere
* Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst plastische heelkunde
dr. J. Vanoorbeek
* Psycho sociaal supportteam
* **Klinische psychologie**
* **Sociale dienst**
* **Psychiatrie: Dr. A. Permanne**
* **Pijnkliniek**

### Lijst geneesheren medische urgenties gyneco-oncologie

Dr. L. Dirix

Dr. M. Rasschaert

Dr. A. Prove

Dr. G. Buelens

Dr. C. De Pooter

Dr. J-L. Dugardyn

Dr. P. Huget

Dr. P. Janssens

Dr. A. Strubbe

Dr. H. Verstraete

Dr. R. Weytjens

Dr. K. Erven

Dr. P. Dirix

Dr. Y. Geussens

Dr. A. Rutten

Dr. J. Vandebroek

Dr. L. Verkinderen

Dr. J. Hauspy

### Structuur

#### Hospitalisatieafdelingen

* **Verpleegafdeling gynaeco-oncologie patiënten • Activiteit**
* VE 3409 - heelkunde
* **Afdeling voor medische oncologie • Activiteit**
* VE 3411 - hematologie , medische oncologie,
* VE 3401 - Medische oncologie

#### Ambulante zorg

* **Dagziekenhuis**
* CDC
* Oncologisch dagziekenhuis

# Multidisciplinair handboek: Diagnose- en behandelingsprotocols

**Medische protocollen Gynaecologie-oncologie**

## Vulvacarcinoom

* Inleiding
* Epidemiologie
* Risicofactoren
* Diagnose
* Stadiëring (chirurgisch-pathologisch)
* Therapie
* Follow-up
* Prognose

### Inleiding

Ondanks het feit dat de vulva gemakkelijk toegankelijk is voor diagnostiek, is de tijd tussen het ontstaan van symptomen en het verrichten van diagnostiek vaak lang. Tussen het optreden van de eerste symptomen en het stellen van de correcte diagnose verloopt gemiddeld meer dan een half jaar !Van alle maligne tumoren komt het plaveiselcel carcinoom het frequentst voor (90%), daarna het melanoom(5%). Zeldzamer zijn adenocarcinomen (eventueel ontstaan in klier van Bartholin, talg- of zweetklieren) of adenosquameuze carcinomen, alsook sarcomen.

### Epidemiologie

Maligne tumoren van de vulva komen betrekkelijk weinig voor; slechts 2 tot 5% van de maligne tumoren van de genitalia zijn aan de vulva gelokaliseerd. De laatste decennia is er een relatieve en absolute stijging van de incidentie waar te nemen en een verschuiving naar lagere leeftijd. Dit is mogelijk HPV gerelateerd. Typisch is dat vulvacarcinoom volgens een bimodale curve voorkomt. Er is een eerste piekje rond 35–40 en een tweede veel grotere na 65 jaar. Bij jonge vrouwen is het vulvacarcinoom vaak door HPV geïnduceerd en is er een correlatie met immuunsuppressie. Bij oudere dames is er mogelijk een verband met slechte hygiëne en zijn de tumoren vaak HPV negatief. De incidentie in Vlaanderen wordt geschat op circa 200 gevallen per jaar. Per jaar overlijden er in Nederland ongeveer 70 vrouwen aan een vulvacarcinoom.

### Risicofactoren

Chronische irritatie van de vulva kan aanleiding geven tot vulvaire intraepitheliale neoplasie (VIN), niet neoplastische epitheliale dystrofie (NNED, lichen sclerosus et atroficus) en tot carcinoom. Condylomata accuminata en andere HPV geïnduceerde aandoeningen worden ook als risicofactor beschouwd. Patiënten met een VIN of NNEDs hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van een vulvacarcinoom

(1-10%).

### Diagnose

#### Symptomen

* jeuk
* dyspareunie, pijn (vooral bij zitten)
* dysurie
* vulvair bloedverlies of etterig verlies
* chronische ulceratie
* liesklierzwelling
* asymptomatisch

#### Lichamelijk onderzoek

* exofytisch of endofytische laesie
* ulceratie, pigmentatie
* betrokkenheid vagina, anus en urethra
* multifocaliteit
* huidafwijkingen elders aan de vulva
* palpabele inguinale lymfklieren of andere lymfadenopathieën

#### Cytologisch onderzoek

* cervixsmear is vaak afwijkend (DD: cervix, vagina en vulva pathologie cave multifocaliteit)

#### Vulvoscopie en afname van gerichte biopsieën

De cervix, vagina en vulva worden volledig geïnspecteerd met 5 % acetylazijnzuur oplossing. Azijnzuurwitte lesies worden gebiopsieerd.

#### Beeldvormende technieken en bijkomende onderzoeken

* Preoperatief ondergaan alle patiënten een RX thorax, een CT scan van abdomen en pelvis (inclusief inguinale regio specifiek aan te vragen) en een standaard preoperatief bloedonderzoek (inclusief SCC bij squameuze carcinomen, CA125 bij adenocarcinomen).
* Op indicatie kan vooral bij gevorderde stadia een MRI, PET scan etc zinvol zijn op specifieke indicatie
* Bij patiënten met stadium III en IV ziekte kan een onderzoek onder narcose met cystoscopie, sigmoidoscopie en sentinelklierbiopsie nuttig zijn om operabiliteit beter in te schatten

### Stadiëring (chirurgisch-pathologisch)

#### FIGO stadiëring (1994)

* **Stadium 0**: carcinoma in situ, VIN III Tis
* **Stadium I**: tumor beperkt tot de vulva, kleiner dan 2 cm, geen lieskliermetastasering:

**Stadium Ia:** infiltratiediepte kleiner of gelijk 1mm

**Stadium Ib:** infiltratiediepte groter dan 1mm

* **Stadium II**: tumor beperkt tot de vulva, of perneum groter dan 2cm, geen lieskliermetastasen

**Stadium III**: tumor met uitbreiding naar distale deel urethra en/of vagina en/of anus en/of metastasen regionale klieren unilateraal

* + - **Stadium IVa**: tumor met infiltratie van: proximale deel urethra, blaasslijmvlies, rectumslijmvlies, fixatie aan het bekken, en/of bilaterale regionale lymfkliermetastasen
		- **Stadium IVb**: ieder metastase op afstand inclusief de bekkenklieren

FIGO

Stage

Description

I Tumor confined to the vulva

IA Lesions ≤2cm in size, confined to the vulva or perineum and with

stromal invasion ≤ 1.0mma, no nodal metastasis

IB Lesions *>*2 cm in size or with stromal invasion *>*1.0mma, confined to the

vulva or perineum, with negative nodes

II Tumor of any size with extension to adjacent perineal structures (lower

third of urethra, lower third of vagina, anus) with negative nodes

III Tumor of any size with or without extension to adjacent perineal

structures (lower third of urethra, lower third of vagina, anus) with

positive inguinofemoral nodes

IIIA (i) With 1 lymf node metastasis (≥5 mm), or

(ii) With 1–2 lymf node metastasis(es) (*<*5mm)

IIIB (i) With 2 or more lymf node metastases (≥5 mm), or

(ii) With 3 or more lymf node metastases (*<*5mm)

IIIC With positive nodes with extracapsular spread

IV Tumor invades other regional (upper 2/3 urethra, upper 2/3 vagina), or

distant structures

IVA Tumor invades any of the following:

(i) upper urethral and/or vaginal mucosa, bladder mucosa, rectal mucosa,

or fixed to pelvic bone, or

(ii) fixed or ulcerated inguinofemoral lymf nodes

IVB Any distant metastasis including pelvic lymf nodes

#### UICC stadiëring

**FIGO UICC**

 **T N M**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

0 Tis N0 M0

Ia T1a N0 M0

Ib T1b N0 M0

II T2 N0 M0

III T1 N1 M0

 T2 N1 M0

 T3 N0 M0

 T3 N1 M0

IVa T1 N2 M0

 T2 N2 M0

 T3 N2 M0

 T4 alle N M0

IVb alle T alle N M1

**Tis:** The cancer is not growing into the underlying tissues. This stage, also known as *carcinoma in situ*, is not included in the FIGO system.

**T1:** The cancer is growing only in the vulva or perineum

* **T1a:** The cancer has grown no more than 1 mm into underlying tissue (stroma) and is 2 cm or smaller in size. (about 0.8 inches).
* **T1b:** The cancer is either more than 2 cm or it has grown more than 1 mm into underlying tissue (stroma).

**T2:** The tumor can be any size. The cancer is growing into the anus or the lower third of the vagina or urethra (the tube that drains urine from the bladder). (This is called stage 2/3 in the FIGO system)

**T3:** The tumor can be any size. The cancer is growing into the upper urethra, bladder or rectum or into the pubic bone. (This is called stage 4 in the FIGO system)

##### Lymph node spread of cancer (N)

**N0:** No lymph node spread

**N1:** The cancer has spread to 1 or 2 lymf nodes in the groin with the following features:

* **N1a:** The cancer has spread to 1 or 2 lymf nodes and the areas of cancer spread are both less than 5 mm (about 1/5th of an inch) in size
* **N1b:** The cancer has spread to one lymf node and the area of cancer spread is 5 mm or greater

**N2:** The cancer has spread to groin lymf nodes with the following features:

* **N2a:** The cancer has spread to 3 or more lymf nodes, but each area of spread is less than 5 mm
* **N2b:** The cancer has spread to 2 or more lymf nodes with each area of spread 5 mm or greater
* **N2c:** The cancer has spread to lymf nodes and has started growing through the outer covering of at least one of the lymf nodes (called extracapsular spread)

**N3:** The cancer has spread to the lymf nodes causing open sores (*ulceration*) or causing the lymf node to be stuck (*fixed*) to the tissue below it.

##### Distant spread of cancer (M)

**M0:** No distant spread

**M1:** The cancer has spread to distant sites (includes spread to pelvic lymf nodes)

### Therapie

Zorgvuldig bespreken van de psychoseksuele implicaties van de behandeling.

#### VIN I-II-III:

Een simpele vulvectomie geeft een 5 jaar overleving van bijna 100 % maar is zelden geïndiceerd. Na biopsiename en biopsie kan bij VIN excisie of destructie volstaan, doch dient rekening gehouden te worden met het feit dat echte recidieven vrij frequent zijn. Goede follow-up is dus primordiaal. Behandelingsopties zijn afhankelijk van de uitgebreidheid van de ziekte:

1. Wijde lokale excisie of laservaporisatie (eventueel in combinatie)
2. Skinning vulvectomie met of zonder huidgreffen
3. 5% fluorouracil crème (response rate 50-60%, doch ernstige morbiditeit)
4. Immuunresponsmodulatoren hebben bewezen activiteit (Aldara crème, interferon)
5. Vaccinatie: experimenteel

#### FIGO stadium 1:

Een radicale vulvectomie is geassocieerd met een 5 jaarsoverleving van meer dan 80%. De keuze van behandeling varieert volgens tumor- en patiënt gerelateerde factoren. Behandelingsopties zijn:

1. Bij **microinvasieve lesies** (< 1 mm invasie) zonder geassocieerde ernstige dystrofie: wijde lokale excisie (vrije snijrand 8-10 mm).

2. Alle **andere gelateraliseerde letsels** zonder ernstige dystrofie met klinisch negatieve lymfeklieren: radicale lokale excisie en sentinelprocedure. Lokaal recidief na radicale excisie 7.2% en na radicale vulvectomie 6.3%.

3. Radicale vulvectomie met bilaterale inguinale en lymfeklierdissectie bij **centraal gelegen of multifocale tumoren**. Het gebruik maken van separate liesincisies en het uitvoeren, van alleen een oppervlakkige inguinale lymfadenectomie reduceert de morbiditeit aanzienlijk. De tumorvrije snijrand moet preferentieel minstens 8 mm zijn. 4. Verschillende observationele studies hebben aangetoond dat de **sentinelklierprocedure** betrouwbare informatie geeft aangaande de regionale lymfeklierstatus bij patiënten met unifocale lesies. Preferentieel wordt gebruik gemaakt van de combinatietechniek (60 mBq Tc-nanocolloied 3-6 uur preoperatief in associatie met 4 cc Patent blauw op 3,6,9 en 12 uur peritumoraal bij aanvang van de ingreep

5. **Radicale bestraling** kan langdurige overleving en genezing geven bij patiënten die niet in aanmerking komen voor radicale chirurgie

#### FIGO stadium II:

1. Radicale vulvectomie met bilateraal inguinaal lymfadenectomie door middel van gescheiden incisies , waarbij moet getracht worden om tumor vrije snijranden (minstens 8 mm) te verkrijgen. Adjuvante radiotherapie kan overwogen worden wanneer de vrije snijrand minder dan 1 mm bedraagt, bij uitgebreide lymfatische permeatie, bij multifocale tumoren, bij tumoren die dieper dan 5 mm invaderen, als de patiënt ook positieve klieren heeft.

2. Radicale bestraling kan langdurige overleving en genezing geven bij patiënten die niet in aanmerking komen voor radicale chirurgie

#### FIGO stadium III:

Lymfeklieraantasting is de belangrijkste factor in de overleving. De 5-jaarsoverleving bij unilaterale enkelvoudige klieraantasting is 70%; deze daalt naar 30 % wanneer twee of meer unilaterale klieren aangetast zijn.

Behandelingsopties zijn:

1. Gemodifieerde radicale vulvectomie met inguinale (en femorale) klierdissectie. Bestraling van de liezen en het pelvis is aangewezen als de liesklieren positief zijn.

2. pre-operatieve radiotherapie kan gebruikt worden om de operabiliteit en zelfs de uitgebreidheid van de chirurgie te reduceren. Bestralingsdosis tot 55 Gy preferentieel met concomittant 5FU en Cisplatin

3. Patiënten die niet in aanmerking komen voor radicale heelkunde (wegens medisch status en /of uitgebreidheid van de ziekte) kan radicale bestraling langdurige overleving bewerkstelligen. Dosis van minstens 54 tot minder dan 65 Gy dienen gebruikt te worden. Toevoegen van 5FU en Cisplatin kan de complete response kans verhogen. Radiatiecomplicaties zoals late fibrose, atrofie, tele-angiectasie en necrose kunnen worden geminimaliseerd als de fractiegrootte kleiner of gelijk is dan 180 cGy en de totale dosis van 65 Gy niet overschreden wordt.

#### FIGO stadium IV:

1. radicale vulvectomie en pelvische exenteratie, eventueel gevolgd door nabestraling (wegens krappe snijranden, lymfovasculaire invasie en aangetaste lymfeklieren). Zowel pelvis als liezen moeten worden bestraald als 2 of meer liesklieren aangetast zijn.

2. Bestraling van een grote primaire laesie om de operabiliteit te verbeteren gevolgd door radicale chirurgie. Een bestralingsdosis tot 55 Gy met concomittant 5FU en Cisplatin..

3. Patiënten die niet in aanmerking komen voor radicale heelkunde (wegens medisch status en /of uitgebreidheid van de ziekte) kan radicale bestraling langdurige overleving bewerkstelligen. Dosis van minstens 54 tot minder dan 65 Gy dienen gebruikt te worden. Toevoegen van 5FU en Cisplatin verhoogt de response kans. Radiatiecomplicaties zoals late fibrose, atrofie, tele-angiectasie en necrose kunnen worden geminimaliseerd als de fractiegrootte kleiner of gelijk is dan 180 cGy en de totale dosis van 65 Gy niet overschreden wordt.

### Follow-up

#### Doel

* evaluatie kwaliteit van leven
* vroege opsporing recidieven
* lokale recidieven, vagina recidieven en bekkenkliermetastasen vrijwel altijd binnen 3 jaar na
operatie
* nieuwe tumor
* verhoogde kans op (pre)maligne aandoeningen van cervix en vagina

#### Frequentie

* Eerste controle na 6 weken
* Daarna eerste 2 jaar elke 3 maanden
* Derde tot vijfde jaar elke 6 maanden
* Daarna elk jaar

#### Follow-up onderzoek

* Anamnese en lichamelijk onderzoek

### Prognose

#### Survival rates for squamous cell carcinoma of the vulva, by stage

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Stage** | **Relative5-Year Survival Rate** | **Relative10-Year Survival Rate** |
| I | 93% | 87% |
| II | 79% | 69% |
| III | 53% | 46% |
| IV | 29% | 16% |

#### Survival rates for adenocarcinoma of the vulva, by stage

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Stage** | **Relative5-Year Survival Rate** | **Relative10-Year Survival Rate** |
| I | 100% | 89% |
| II | 92% | 72% |
| III | 74% | 71% |
| IV | Not available | Not available |

## Endometriumcarcinoom

### Epidemiologie

Endometriumcarcinoom komt vooral voor in de postmenopauze. De incidentie is ongeveer 20/100.000 vrouwen per jaar. De meeste (75%) van de nieuwe gevallen presenteren zich in stadium I en de overleving is relatief goed. Desalniettemin overlijden er in België ongeveer 300 vrouwen per jaar aan deze ziekte.

### Risicofactoren

* Het aanwezig zijn van een atypische hyperplasie.
* Continue oestrogenen therapie
* Oestrogeen producerende tumoren (granulosa- en thecacel tumoren)
* PCO-achtig syndroom
* Vroege menarche, laat intredende menopauze
* Nullipariteit c.q. lage pariteit (anovulatoire cycli)
* Obesitas
* Diabetes mellitus
* Erfelijke predispositie (familiaal colon, HNPCC, BRCA)
* Cytostatica gebruik, tamoxifen

### Diagnose

#### Symptomen:

* abnormaal vaginaal bloedverlies
* Fluor
* postmenopauzaal bloedverlies
* mictie of defecatiestoornissen

#### Lichamelijk onderzoek:

* gynaecologisch onderzoek
* onderzoek van mammae, lever en naar ascites en pathologisch vergrote lymfeklieren
* WHO score

#### Laboratorium onderzoek:

* bloedbeeld, leverfunctie, nierfunctie, stolling, (CA 125 op indicatie)

#### Histologisch onderzoek:

* gefractioneerde curettage of pipelle

#### Beeldvormende technieken:

* RX-thorax, vaginale echografie, CT-abdomen (volledig)
* op indicatie: MRI, RX-colon

#### Endoscopische technieken:

* cystoscopie en rectoscopie op indicatie
* hysteroscopie kan zinvol zijn in de detectie van kleine laesies, maar staat verder ter discussie gezien het risico op tubaire spilling

### Stadiëring (chirurgisch-pathologisch)

#### FIGO

**Omschrijving**

**Ia** Invasiediepte minder dan ½ myometrium, beperkt tot de uterus

**Ib** Invasiediepte gelijk of meer ½ myometrium, beperkt tot de uterus

**II** Ingroei in endocervicaal stroma, niet buiten de uterus

**IIIa** Tumorinvasie van de serosa en/of adnexa en/of positieve peritoneale cytologie

**IIIb** Vaginale metastasen

**IIIc1** Metastasen in pelviene lymfeklieren

IIIc2 Metastasen in para-aortale lymfeklieren

**IVa** Tumorinvasie van blaas en/of darmepitheel

**IVb** Metastasen op afstand inclusief intra-abdominaal en/of liesklieren

 De histologische gradering (goed, matig of slecht) is tevens van belang

#### TNM

|  |
| --- |
| **Primary Tumor (T)** |
| TNM | FIGO stages | Surgical-pathologic findings |
| TX |  | Primary tumor cannot be assessed |
| T0 |  | No evidence of primary tumor |
| Tis\* |  | Carcinoma in situ (preinvasive carcinoma) |
| T1 | I | Tumor confined to corpus uteri |
| T1a | IA | Tumor limited to endometrium or invades less than one half of the myometrium |
| T1b | IB | Tumor invades one half or more of the myometrium |
| T2 | II | Tumor invades stromal connective tissue of the cervix but does not extend beyond uterus\*\* |
| T3a | IIIA | Tumor involves serosa and/or adnexa (direct extension or metastasis) |
| T3b | IIIB | Vaginal involvement (direct extension or metastasis) or parametrial involvement |
|  | IIIC | Metastases to pelvic and/or para-aortic lymph nodes |
|  | IV | Tumor invades bladder mucosa and/or bowel mucosa, and/or distant metastases |
| T4 | IVA | Tumor invades bladder mucosa and/or bowel mucosa (bullous edema is not sufficient to classify a tumor as T4) |
| \*FIGO no longer includes stage 0 (Tis)\*\* Endocervical glandular involvement should only be considered as stage I and no longer as stage II |
| **Regional lymph nodes (N)** |
| TNM | FIGO stages | Surgical-pathologic findings |
| NX |  | Regional lymph nodes cannot be assessed |
| N0 |  | No regional lymph node metastasis |
| N1 | IIIC1 | Regional lymph node metastasis to pelvic lymph nodes |
| N2 | IIIC2 | Regional lymph node metastasis to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes  |
| **Distant metastasis (M)** |
| TNM | FIGO stages | Surgical-pathologic findings |
| M0 |  | No distant metastasis |
| M1 | IVB | Distant metastasis (includes metastasis to inguinal lymph nodes, intraperitoneal disease, or lung, liver, or bone metastases: it excludes metastasis to para-aortic lymph nodes, vagina, pelvic serosa, or adnexa) |

### Therapie

#### Atypische hyperplasie

10-20% van de atypische hyperplasieën gaat over in een endometriumcarcinoom. Hyperplasia glandularis cystica en eenvoudige glandulaire hyperplasie en uterusslijmvlies poliepen zijn geen voorstadia van het endometriumcarcinoom maar komen nogal eens gezamenlijk voor.

* Hysterectomie is de standaard behandeling voor atypische hyperplasie (met adnexectomie postmenopauze
* Indien behoud van fertiliteit gewenst is of bij patienten waar een ingreep niet mogelijk is
	+ Medroxyprogesterone Acetaat (Provera) 10 mg dagelijks (continu of 14 dagen/maand)
	+ Levonorgestrel IUD (Mirena) voor 1 - 5 jaar

Bij conservatief/ niet heelkundig beleid: Initieel endometriale sampling met pipelle/curettage elke 3 maanden, vervolgens jaarlijks een Pipelle/curettage verrichten. Ovulatie inductie indien kinderwens. Indien uitslag hercurretage persisterende atypische hyperplasie, dan Provera 200 mg/ dag gedurende 3 maanden. Opnieuw hercurettage: bij persisterende atypische hyperplasie: uterus extirpatie

#### Therapie endometriumcarcinoom

##### Primair chirurgisch

Standaard therapie is uterusextirpatie met bilaterale adnexextirpatie. In de mate van het mogelijke worden patiënten nauwkeurig chirurgisch gestadieerd tijdens een exploratieve laparotomie of laparoscopie: opvangen van spoelvocht voor cytologisch onderzoek, zorgvuldige inspectie van het gehele abdomen inclusief bovenbuik, eventueel nemen van biopten van verdachte implanten, Peroperatief wordt de invasiediepte macroscopisch of eventueel door vriescoupe-onderzoek beoordeeld.

**Stadium I:**

Als de tumor matig of goed gedifferentieerd is en van het endometrioide type, zich beperkt tot het bovenste 2/3 van het corpus, kleiner is dan 2 cm, negatieve peritoneale cytologie, afwezigheid van lymfovasculaire permeatie en minder dan 50 % myometriuminvasie volstaat (abdominale of laparoscopische) hysterectomie met bilaterale salpingo-oöphorectomie.

Suspect vergrote klieren kunnen worden gesampled, maar een lymfadenectomie is niet obligaat.

In alle andere gevallen wordt een aanvullende pelviene en para-aortale lymfadenectomie (bij fundaal gelegen tumor en indien technisch mogelijk) uitgevoerd. Bij patiënten met concomittante maligne ovariële pathologie (ca 15%) wordt een omentectomie, appendectomie alsook pelviene en para-aortale klieruitruiming uitgevoerd.

Indien postoperatief toch een uitgebreidere ziekte wordt vastgesteld kan alsnog een lymfadenectomie (laparoscopisch of open buik) worden overwogen.

Bij stadium Ib tumoren, endometrioide type graad 3 of papillair en clear cell is chemotherapie te overwegen, preferentieel in trial verband.

Vanaf stadium Ib clear cell en papillair sereus wordt chemotherapie gegeven.

**Stadium II:**

1. Radicale hysterectomie (type Wertheim) en pelvische/para-aortale lymfadenectomie bij medisch fitte patiënten
2. Hysterectomie met bilaterale salpingo-oöforectomie en pelvische/para-aortale lymfadenectomie gevolgd door postoperatieve bestraling
3. Preoperatieve intra-cavitaire en uitwendige bestraling kan overwogen worden bij patiënten die met een hoog risico op operatieve morbiditeit

**Stadium III:**

Over het algemeen worden deze patiënten chirurgisch behandeld. Zij kunnen inoperabel zijn als de tumor tot tegen de bekkenzijwand uitbreidt. In dit geval worden zij met bestraling en chemotherapie behandeld. Gewoonlijk bestaat deze uit een combinatie van brachy- en uitwendige radiotherapie. Patiënten die noch voor chirurgie of bestraling in aanmerking komen kunnen behandeld worden met progestativa Postoperatieve chemotherapie en eventueel radiotherapie wordt gegeven bij patiënten die een hysterectomie kregen voor een verwachte gelokaliseerde ziekte, maar bij definitief pathologisch onderzoek positieve klieren of adnexiele ziekte bleken te hebben.

**Stadium IV:**

De behandeling is afhankelijk van de plaats van metastasering en de symptomen. Bij bulky pelvisch ziekte wordt gebruik gemaakt van de combinatie van intracavitaire en uitwendige bestraling voor lokale ziektecontrole. Hormonale therapie en chemotherapie kunnen ook gebruikt worden (eventueel in palliatieve setting).

##### Primaire radiotherapie

Bij contra-indicaties voor chirurgische therapie.

##### Postoperatieve radiotherapie

Heeft bij stadium I ziekte met negatieve klieren alleen invloed op de lokale controle doch niet op de overleving. De toxische nevenwerkingen zijn belangrijk . Bij stadium IIIc1 (positieve pelvische klieren en negatieve para-aortale klieren) wordt een pelvische bestraling gegeven tot en met het niveau van de iliaca communis keten. De incidentie van darmcomplicaties is ongeveer 4 % en kan hoger zijn na pelvische transperitoneale lymfadenectomie. Als de lymfadenectomie retoperitoneaal gebeurt zijn de toxische effecten beperkter. Bij positieve para-aortale klieren (stadium IIIc2) wordt de radiotherapie uitgebreid tot de para-aortische klierketen.

Aanvullende indicaties voor nabestraling zijn: ingroei tubahoeken, ingroei adnexa, ingroei in cervix, uitgebreide vaso-invasie.

Er dient rekening gehouden te worden met de risicofactoren van het endometriumcarcinoom:

* Leeftijd
* Histologie (gradering – lymfovasculaire invasie)
* Tumorstadium

Onderscheid wordt gemaakt tussen:

* Laaggradig risico
	+ Stadium IA
	+ Graad 1 of 2
* Intermediair risico in functie aantal factor in functie van de leeftijd
	+ Stadium IB of beginnende II
	+ Graad 2-3
	+ Lymfovasculaire invasie (LVI)
* Hooggradig risico
	+ Gevorderd stadium II
* Hooggradig intermediair risico (GOG)
	+ Tussen 18-49 jaar
		- IB of beginnende II EN graad 2-3 EN LVI
	+ Tussen 50-69 jaar:
		- Vanaf 2 risicofactoren
	+ Vanaf 70 jaar
		- IB of beginnende II OF graad 2-3 OF LVI
* Hooggradig intermediair risico (PORTEC)
	+ Vanaf minstens 2 risicofactoren (>60 j, >IB, graad 3)

**Voorstel behandeling na heelkunde bij endometriumcarcinomen**

* Laaggradig risico: follow-up
* Hooggradig intermediair risico: 3x7 Gy HDR monotherapie

**Voorstel behandeling na heelkunde bij prognostisch ongunstige endometriumcarcinomen**

* “hooggradig risico”: EBRT 45-50 Gy + 3x4 Gy HDR
	+ Na suboptimale of geen LNN-ectomie
	+ Bij stadium II gevorderd en/of graad 3
* Vanaf stadium III en/of clear cell of sereus carcinoom: steeds multidisciplinair te bespreken
	+ Chemotherapie?
	+ Hormonale behandeling?
	+ Radiotherapie?
	+ Combinatie?
	+ “Best supportive care”?

##### Medicamenteuze therapie

* chemotherapie bij metastasen naar pelviene en/of para-aortale klieren cisplatinum-doxorubicine 6-8 4-wekelijkse cycli
* sereus papillair carcinoom en clear cell carboplatinum (AUC6) in combinatie met paclitaxel
* bij stadium IV ziekte andere histologie : palliatieve chemotherapie op basis van platinum
* progestativa (MPA 400-800 mg/d, megestrol 160-320 mg/d): respons in 15-30% der patiënten (gecorreleerd met de oestrogeen en progesteron receptor status en de graad van tumordifferentiatie en geassocieerd met significante verbetering van de overleving)
* Tamoxifen 20 mg/ daags

### Follow-up

#### Gericht op:

* evaluatie kwaliteit van leven
* opsporing recidieven

#### Frequentie

* Eerste controle na 6 weken
* Daarna 1ste 2 jaar elke 3 maanden
* Derde, vierde en vijfde jaar elk half jaar, daarna elk jaar.

#### Onderzoek

Anamnese en lichamelijk onderzoek, inclusief inspectie vaginatop en vaginaal toucher.

Op indicatie: bloedname met bepaling CA 125

beeldvormingsonderzoeken (RX thorax, CT scan abdomen en pelvis)

### Prognose

5-jaars overleving

stadium I 85%

stadium II 70%

stadium III 50%

stadium IV 20%

## Premaligne en maligne cervixpathologie

### Epidemiologie

Het (pre)invasieve cervixcarcinoom gedraagt zich epidemiologisch als een SOA. Een vroege sexarche en wisselende partners worden gezien als risicofactoren. Daarnaast lijkt het roken een rol te spelen. Een duidelijke associatie is er met het HPV-virus. De incidentie van het cervixcarcinoom in Vlaanderen bedraagt 12:100.000 vrouwen per jaar. De sterfte bedraagt 5:100.000 vrouwen per jaar. Gemiddelde 5-jaars overleving 55-60%. Het carcinoom manifesteert zich na de menarche en wordt in toenemende frequentie gediagnosticeerd tot het 55e tot 60e levensjaar. Gemiddelde leeftijd bij diagnose bedraagt 53 jaar (spreiding 18-95 jaar).

###  Opsporing (pre)maligne lesies

#### Cytologisch onderzoek

##### Indicatie voor het afnemen van een cervixsmear

1 Screening.

2 Op indicatie: abnormale fluor, contactbloedingen, afwijkende cervix of follow-up van afwijkende cervixcytologie, metrorragie

##### Optimale techniek voor het afnemen van een uitstrijkje

Preferentieel wordt gebruik gemaakt van een Cervex . Deze wordt 2 x 360º in het ostium gedraaid. In principe is een cervixuitstrijkje optimaal representatief al er zowel ecto- als endocervicaal cellen in worden gezien. Bij het ontbreken van endocervicale cellen kan bij het afwezig zijn van afwijkingen in het aanwezige celmateriaal de smear een jaar later worden herhaald. Indien afwijkingen aanwezig zijn moet de smear op korte termijn (na minstens 6 weken) worden herhaald. Als de kwaliteit van het uitstrijkje onvoldoende is voor betrouwbare diagnose moet dit, na minstens 6 weken te hebben afgewacht, op korte termijn (preferentieel 6 tot 12 weken na het vorige) opnieuw worden afgenomen.

##### Beleid bij afwijkende cervixcytologie

**LSIL:** eventuele afwijkingen zoals infecties behandelen, smear herhalen na 6 maanden. Bij persisterende LSIL is colposcopisch onderzoek aangewezen. Indien junctiezone en afwijkingen volledig zichtbaar zijn kan cervixbiopsie overwogen worden ter bevestiging van CIN I / LSIL. Bij volledig zichtbare laaggradige letsels is een conservatief beleid gewettigd daar 92% van deze lesies binnen de 3 jaar regresseren. Opvolging van LSIL is om de 6 maanden aangewezen. Indien de patiënte dit wil kan een LEEP of ablatieve behandeling uitgevoerd worden bij persisterende LSIL (2-3 jaar). Als de junctie zone of het letsel niet volledig zichtbaar zijn is (LEEP)exconisatie aangewezen.

**ASCUS: reflex HPV testing is aangewezen bij een ASCUS op pap. Indien HPV negatief kan een controle pap binnen 6 maanden gebeuren. Bij ASCUS met hoog risico HPV is colposcopie met eventuele biopsie name aangewezen.**

**AGUS:**  endocervicale en endometriale (pre)maligne pathologie moet uitgesloten worden. Vaginale echografie is aangewezen gevolgd door hysteroscopie, gefractioneerde curettage en eventueel exconisatie

**HSIL, invasief carcinoom:**  Colposcopisch onderzoek en biopsiename

#### Colposcopisch onderzoek

##### Indicaties

Persisterende LSIL, ASCUS met hoogrisicio HPV, AGUS, HSIL of invasief carcinoom (PAP IIIB, IV en V ,matige tot ernstige dysplasie of invasief carcinoom), afwijkingen cervix of persisterende contactbloedingen.

##### Techniek colposcopie

Bij voorkeur wordt het colposcopisch onderzoek niet verricht tijdens de menses.

De cervix wordt eerst beoordeeld bij lage vergroting zonder azijnzuur. Daarna bij grotere vergroting zonder azijnzuur en vervolgens bij grotere vergroting mét azijnzuur. Azijnzuur kan taai cervixslijm oplossen en geeft oedeem van het cylinderepitheel en oedeem van atypisch epitheel waardoor dit beter zichtbaar is en de transformatiezone beter te beoordelen is. Gelet wordt op tekenen van CIN, zoals een atypische transformatiezone, punctatie, mozaïek, azijnzuurwitte gebieden, donuts en atypische vaten. Dit zijn capillairen met een wisselend kaliber en wisselende intercapillaire afstanden.

Tekenen van invasief carcinoom zijn niveauverschillen, een opgeworpen wal, abnormale lichtreflecties, abnormale vaten, bloedingen en necrose.

Essentieel bij colposcopisch onderzoek is te beoordelen of de overgangszone in zijn geheel te overzien is. Dit bepaald mede het te volgen beleid.

#### Endocervicale curettage

Een endocervixcurettage wordt geadviseerd indien:

* de laesie zich endocervicaal uitbreid of daar primair gelokaliseerd is.
* er discrepantie is tussen histologie en cytologie.
* in de uitstrijk atypie van de endocervicale cellen gevonden werd.

### Beleid na colposcopie en cervixhistologie

* **CIN I** (= lichte dysplasie): expectatief op voorwaarde dat het letsel en de junctiezone volledig zichtbaar zijn en er gaan discrepantie is tussen cytologie en histologie. Herhalen smear en colposcopie om het half jaar tot 1 jaar na normalisatie.
* **CIN II** (= matige dysplasie): overlegsituatie, individualiseren:
bij een overgangszone en het letsel die goed te overzien zijn: diathermische lis of ablatie.
bij een overgangszone die niet te overzien is, is (LEEP)conisatie steeds aangewezen.
* **CIN III** (= ernstige dysplasie of carcinoma in situ):
indien de overgangszone en letsel volledig te overzien is kan een diathermische lis worden verricht.
indien de overgangszone niet te overzien is zal conisatie of diepe lus-excisie moeten worden verricht.

NB 1. Bij patiënten met een CIN I en persisterende klachten kan een behandeling met behulp van cryochirurgie of lis overwogen worden.

NB 2. Denk bij discrepantie cytologie en histologie aan afwijkingen elders zoals in de vagina.

NB 3. Bij discrepantie tussen cytologie en histologie bij afwezigheid van afwijkingen elders, eerst revisie van de pathologie, bij blijvende discrepantie in principe conisatie en gefractioneerde curettage.

NB 4. Bij CIN die zich uitbreidt in de vagina kunnen de vaginalaesies met behulp van laser worden behandeld.

NB 5. Cryochirurgie in principe 3 minuten vriezen, 3 minuten dooien, 3 minuten vriezen (3-3-3). Best gel gebruiken teneinde koude transmissie tussen letsel en cryoapparatuur te optimaliseren.

Bij 1 of meer van de volgende risicofactoren is de effectiviteit van cryotherapie duidelijk lager en verkiezen andere excisionele of ablatieve technieken de voorkeur:

 - afwijkingen op 3 of 9 uur,

 - afwijkingen met diepe uitbreiding in de crypten,

 - aanwezigheid van ovula van Nabothi.

 - hooggradige afwijkingen

### Follow-up van CIN

Na een LEEP, exconisatie of ablatieve techniek herhalen cytologisch onderzoek na 6 maanden.

Indien geen afwijkingen tot en met 1 jaar na de diagnose van CIN of micro-invasief carcinoom smear herhalen elk ½ jaar. Indien de resultaten telkens normaal zijn kan terug naar het regulier screeningsschema verwezen worden.

#### Micro-invasief cervixcarcinoom

##### Definitie

Plaveiselcelcarcinoom van de cervix waarbij de basaalmembraan is doorbroken en er infiltratie bestaat in het onderliggende stroma tot een maximale diepte van 3 mm. De laesie mag niet groter zijn dan 7 mm (FIGO Ia1). Verdenking micro-invasief carcinoom bij colposcopisch onderzoek is een indicatie voor conisatie. Overleg met de gynaecologisch oncoloog wordt geadviseerd bij zeer uitgebreide laesie (> 7 mm), multifocale letsels of bij doorgroei van de tumor in lymfevaten. Bij micro-invasief adenocarcinoom is voorzichtigheid geboden. Circa 25% der laesies zijn multifocaal en de endocervicale lokalisatie maakt betrouwbare follow-up moeilijker. Een hysterectomie verkiest dan ook de voorkeur en conservatieve aanpak door middel van een ruime exconisatie is alleen te verantwoorden bij jonge patiënten met kinderwens

#### Behandeling

1) Met een conisatie kan worden volstaan bij vrouwen met kinderwens die een kleine geheel zichtbare laesie hebben. Top en snijranden van het preparaat moeten vrij zijn van enige vorm van atypie. Indien dit niet het geval is, is reconisatie aangewezen. Een goede follow-up is noodzakelijk.

2) Uterus extirpatie bij het ontbreken van kinderwens verdient de voorkeur. Uit oncologisch oogpunt bestaat er geen voorkeur voor een vaginale of een abdominale benadering.

#### Follow-up

Goede follow-up is aangeraden (preferentieel levenslang doch minstens 5 jaar). Patiënten worden de eerste 2 jaar best om 3 maanden gezien waarbij een klinisch onderzoek (en 1x jaarlijks cervix- of vaginatopuitstrijkje) wordt afgenomen. Daarna volstaat controle om het half jaar tussen het derde en het vijfde jaar, waarna jaarlijkse controle. Beeldvormingsonderzoeken zijn standaard niet geïndiceerd als deel van de opvolging tenzij manifeste afwijkingen of klachten worden gevonden. Daar 2% van de patiënten die ooit (vaak laattijdig) een cervixcarcinoom hebben doorgemaakt een primair vaginacarcinoom ontwikkelen blijft bijzondere aandacht voor inspectie en cytologisch onderzoek van de vagina wenselijk.

### Macro-invasief cervixcarcinoom

#### Definitie

Carcinoom van de cervix waarbij de basaalmembraan is doorbroken en er infiltratie bestaat in het onderliggende stroma van meer dan 3 mm, of minder diep invaderende letsels met een diameter van meer dan 7 mm (FIGO Ia2 en meer)

#### Symptomen

Abnormaal vaginaal bloedverlies of fluor, mictiestoornissen, defecatiestoornissen, lymfoedeem, buikpijn, of asymptomatisch.

#### Stadiëringsonderzoeken

Het stadiëringsonderzoek geschiedt volgens de regels van de FIGO zoals deze voor het laatst zijn vastgelegd in 2009. De klinische stadiering is gebaseerd op klinisch onderzoek, niet noodzakelijkerwijs onder narcose. Dit onderzoek dient te worden verricht door een gynaecologisch oncoloog. Bij uitgebreide letsels is het nuttig dit samen met een radiotherapeut te doen. Preferentieel gebeurt het onder algemene narcose. Het onderzoek dient het volgende te omvatten:

* inspectie van de vulva, vagina en cervix
* bimanuele vaginale en rectovaginale palpatie van het kleine bekken.
* nemen van biopten, true-cut biopsies, exconisatie of biopsies indien geïndiceerd

Eventueel bijkomende onderzoeken:

* cystoscopie bij stadium IB2, IIA, III en IV en facultatief bij stadium IB1; rectoscopie indien er afwijkingen aan het rectumslijmvlies worden gevoeld of indien de beeldvormingsonderzoeken mogelijke invasie van het rectum suggereren
* laparoscopische lymfeklier sampling (sentinelklierprocedure) te overwegen bij Ib2, IIA, III en IV op individuele basis (leeftijd, AFA status, obesitas, vroegere chirurgie)
* Beeldvormende technieken: steeds RX-thorax, CT scan abdomen en pelvis. Op indicatie: MRI, IVP
* Afnemen serum voor SCC, standaard preoperatief bloedonderzoek.

NB. Invasiediepte 3-5 mm; overleg met gynaecologisch oncoloog. In principe heeft behandeling als bij macro-invasief carcinoom de voorkeur.

#### FIGO Stadiëring

**FIGO stadium 1A**: tumor beperkt tot cervix uteri

 IA1: stromale invasie maximaal 3 mm, met maximale diameter minder dan 7mm

 IA2: stromale invasie meer dan 3 mm of maximale diameter van het letsel van meer dan 7 mm

**FIGO stadium IB:** macroscopisch zichtbare tumor thv cervix uteri of microscopische tumoren groter dan stadium Ia

 IB1: elk klinisch zichtbaar letsel, het letsel is klinisch kleiner of gelijk dan 4 cm

 IB2: het letsel is klinisch groter dan 4 cm

**FIGO stadium II:** Uitbreiding buiten de cervix maar niet tot aan de bekkenwand of niet verder dan het meest distale 1/3 gedeelte van de vagina.

 IIA1: doorgroei in het bovenste 2/3de van de vagina, zonder parametriale invasie, < 4 cm in diameter

 IIA2: doorgroei in het bovenste 2/3de van de vagina, zonder parametriale invasie, > 4 cm in diameter

 IIB: doorgroei in één der beide parametria.

**FIGO stadium III:**  Doorgroei tot aan de laterale bekkenwand of in het onderste 1/3de gedeelte van de vagina. Hydronefrose of een niet functionerende nier zonder aanwijsbare andere oorzaak kwalificeert voor dit stadium.

 IIIA: Geen uitbreiding tot de laterale bekkenwand maar wel tot in het onderste 1/3de gedeelte van de vagina

 IIIB: Uitbreiding tot de laterale bekkenwand of hydronefrose of een niet functionerende nier.

**FIGO stadium IV:** Uitbreiding buiten het kleine bekken of klinische uitbreiding in de mucosa van blaas of rectum.

 IVA: Uitbreiding blaas of rectum.

 IVB: Uitbreiding buiten het kleine bekken.

#### TNM

|  |
| --- |
| **Primary Tumor (T)** |
| **TNM** | **FIGO** | **Surgical-pathologic findings** |
| Categories | Stages |  |
| TX |  | Primary tumor cannot be assessed |
| T0 |  | No evidence of primary tumor |
| Tis |  | Carcinoma in situ (preinvasive carcinoma) |
| T1 | I | Cervical carcinoma confined to the cervix (disregard extension to the corpus) |
| T1a | IA | Invasive carcinoma diagnosed only by microscopy; stromal invasion with a maximum depth of 5.0 mm measured from the base of the epithelium and a horizontal spread of 7.0 mm or less; vascular space involvement, venous or lymphatic, does not affect classification |
| T1a1 | IA1 | Measured stromal invasion ≤ 3.0 mm in depth and ≤ 7.0 mm in horizontal spread |
| T1a2 | IA2 | Measured stromal invasion > 3.0 mm and ≤ 5.0 mm with a horizontal spread ≤ 7.0 mm |
| T1b | IB | Clinically visible lesion confined to the cervix or microscopic lesion greater than T1a/IA2 |
| T1b1 | IB1 | Clinically visible lesion ≤ 4.0 cm in greatest dimension |
| T1b2 | IB2 | Clinically visible lesion > 4.0 cm in greatest dimension |
| T2 | II | Cervical carcinoma invades beyond uterus but not to pelvic wall or to lower third of vagina |
| T2a | IIA | Tumor without parametrial invasion |
| T2a1 | IIA1 | Clinically visible lesion ≤ 4.0 cm in greatest dimension |
| T2a2 | IIA2 | Clinically visible lesion > 4.0 cm in greatest dimension |
| T2b | IIB | Tumor with parametrial invasion |
| T3 | III | Tumor extends to pelvic wall and/or involves lower third of vagina and/or causes hydronephrosis or nonfunctional kidney |
| T3a | IIIA | Tumor involves lower third of vagina, no extension to pelvic wall |
| T3b | IIIB | Tumor extends to pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctional kidney |
| T4 | IV | Tumor invades mucosa of bladder or rectum and/or extends beyond true pelvis (bullous edema is not sufficient to classify a tumor as T4) |
| T4a | IVA | Tumor invades mucosa of bladder or rectum (bullous edema is not sufficient to classify a tumor as T4) |
| T4b | IVB | Tumor extends beyond true pelvis |
| **Regional lymph nodes (N)** |
| NX | Regional lymph nodes cannot be assessed |
| N0 | No regional lymph node metastasis |
| N1 | Regional lymph node metastasis |
| **Distant metastasis (M)** |
| M0 | No distant metastasis |
| M1 | Distant metastasis (including peritoneal spread; involvement of supraclavicular, mediastinal, or para-aortic lymph nodes; and lung, liver, or bone) |

#### Behandeling van het macro-invasief cervixcarcinoom

Noodzakelijke vooronderzoeken teneinde de optimale therapeutische modus te kunnen bepalen:

 Volledig bloed- en urine onderzoek (opname schema).

 RX-thorax; CT-scan abdomen en pelvis urinecytologie (katheterurine).

 Op indicatie: echoscopie, MRI, IVP, urine cytologie, laparoscopie. De uitslag van deze onderzoekingen beïnvloedt de stadiëring echter niet.

Overweeg voor start kennismakingsgesprek met sociaal verpleegkundige, medisch psycholoog.

**Ia1** conisatie (bij kinderwens) of eenvoudige hysterectomie (vaginaal, laparoscopisch of abdominaal, bij afwezigheid van kinderwens)

**Ia2, Ib1, Ib2 en IIa:** behandelingsopties in het Oncologisch Centrum Sint Augustinus Antwerpen:

(1) Indien het medisch fitte patiënten betreft (AFA1-2) zonder kinderwens bestaat de standaard behandeling in oncologisch centrum uit een radicale hysterectomie volgens Wertheim-Meigs (abdominaal of laparoscopisch) met pelviene lymfadenectomie en ruime vaginamanchet. De klieren van de iliaca communis regio worden peroperatoir verstuurd voor vriescoupe onderzoek. Bij positieve iliaca communisklieren of bij suspect vergrote paraaortale klieren wordt ook een paraaortale lymfadenectomie uitgevoerd.

 Bij vrouwen met kinderwens kan een trachelectomie worden aangeboden (patiënten dienen grondig te worden ingelicht en dienen een consent formulier te ondertekenen waarin zij verklaren op de hoogte te zijn het experimenteel karakter van de ingreep – indicatie beperkt zich tot stadium Ia2 en IB1 tumoren kleiner dan 2 cm, afwezigheid van uitgebreide endocervicale adenocarcinoom componente of multifocaliteit – best preoperatief stadiering met MRI en sentinelklierbiopsie).

(2) Radiotherapie: external beam pelvische bestraling in combinatie met 1 of meerdere intracavitaire applicaties . Studies suggereren dat 2 of meerdere applicaties effectiever zijn dan één. Het gebruik van hoge dosis rate intracavitaire bestraling moet overwogen worden. Daar deze behandelingsoptie inferieur is aan chemoradiotherapie (zie optie 3) wordt deze alleen verkozen bij medisch onfitte patiënten die niet in staat zijn of niet wensen de bijwerkingen van chirurgie of chemo/radiotherapie te tolereren.

(3) Radiatietherapie met concomittante chemotherapie met wekelijks Cisplatine of 3-wekelijks Cisplatine/5FU als primaire behandeling bij patiënten met bulky tumoren of postoperatief bij patiënten met positieve pelvische en/of paraortale klieren, positieve snijranden of uitgebreide lymfatische permeatie

**Ib2-IVa:** Radiotherapie plus chemotherapie: intracavitaire plus externe radiotherapie gecombineerd met Cisplatin of Cisplatin/5FU. Bij fistulisatie primair of secundair moet derivatieve chirurgie overwogen worden. Bij fitte patiënten met Ib2-IIb tumoren wordt na de external beam therapie een onderzoek onder narcose met biopsie en eventueel curettage van de cervix uitgevoerd. Indien deze patiënte operabel zijn wordt een (radicale)hysterectomie met lymfadenectomie uitgevoerd binnen de 42 dagen na het beëindigen van de chemo/radiotherapie. Indien bij deze patiënte nog lymfekliermetastasen, een positieve snijrand of andere vormen van tumordisseminatie worden vastgesteld wordt heen voorgesteld om nabehandeld te worden met 6 cycli platinum monotherapie

**In palliatieve situaties** kan brachy- of externe radiotherapie overwogen worden voor lokale controle (bloeding, pijn,…). Tevens is hier een rol voor platinumhoudende chemotherapie. De combinatie van cisplatine en topotecan wordt hierbij aangewezen. Allicht wordt binnenkort einde 2014 hieraan bevacizumab toegevoegd.

#### Follow-up van patiënten met macro-invasief cervixcarcinoom

##### Doel

* evaluatie kwaliteit van leven
* vroege opsporing recidieven
* detectie en evaluatie van therapie gerelateerde en andere laattijdige morbiditeit
* verhoogde kans op (pre)maligne aandoeningen van vulva en vagina
* ondervangen consequenties van vroegtijdig geïnduceerde menopauze osteoporose, vaatlijden, etc. Denk aan HRT. Dit is niet contra-geïndiceerd bij deze patiënten.
* Quality control behandeling oncologisch centrum Sint-Augustinus

##### Frequentie

* eerste controle na 6 weken
* daarna eerste 2 jaar elke 3 maanden
* derde, vierde, vijfde jaar elk half jaar, daarna elk jaar
* controleduur 10 jaar.

##### Onderzoeken

* **Anamnese**: Er wordt een gerichte anamnese afgenomen waarbij wordt gevraagd naar mictie, defaecatie, vaginaal bloedverlies en rugpijn.
* **Klinisch onderzoek**: Er wordt een speculum onderzoek verricht (met jaarlijks afname cytologie van de vaginatop). Rectovaginaal onderzoek, palpatie van de lever, palpatie van supraclaviculaire klieren en inspectie benen op oedeem.
* **Aanvullende onderzoeken**: CT pelvis op indicatie, een bloedname op indicatie: SCC voor plaveiselcelcarcinoom en CA-125 voor adenocarcinomen.

### Behandeling recidief en metastasen

Multidisciplinair overleg is aangewezen voor een geïndividualiseerde aanpak.

### Prognose

Ia1: 98.7 %

Ia2: 95.9%

Ib1: 88.0%

Ib2: 78.8%

IIa: 68.8%

IIb: 64.7%

IIIa: 40.4%

IIIb: 43.3%

IVa: 19.5%

IVb: 15.5%

## Epitheliaal ovarium carcinoom

### Kliniek en genetica

* incidentie = 10-15/100.000 jaar
* familiale voorgaanden = RR x 17-50
* geen argumenten voor screening tenzij bij familiale belasting
* overwegen BRCA-1 testen indien familiaal belast (cfr. BRCA-1 document)
* overweeg HNPCC LYNCH type II familiaal kanker syndroom ( colorectaal, ovarium, endometrium)
* preventieve oöforectomie via laparoscopie (reductie risico tot 1%)
* overweeg medicamenteuze contraceptie

### Stadia en stadiëring

* anamnese en lichamelijk onderzoek
* routine labo, CA-125
* stolling Rx Thorax
* CT Abdomen volledig incluis kleine bekken
* MRI van het abdomen kan overwogen worden bij twijfel over meetbare ziekte
* ECG
* indien pleuravocht : evacuerende punctie met onmiddellijk inzenden van volledige collectie naar labo pathologie met aanvraag , 10 ml staal naar labo voor biochemie
* bij patiënten waar de beeldvormingsonderzoeken suggereren dat het om stadium III en IV ziekte gaat met een beeld suggestief voor peritoneale carcinomatose, groot volume ziekte in de bovenbuik, intrahepatische metastase, pleuravocht kan best een open laparoscopie gebeuren teneinde weefseldiagnostiek mogelijk te maken (uitsluiten benigne pathologie zoals TBC en van metastatische tumoren van maag, darm, pancreas, borst, etc) en primaire operabiliteit in te schatten.
* FDG-PET kan een bijdrage leveren bij RIP van onduidelijk belang.

### Staging FIGO en TNM

#### Stadiëring FIGO

**FIGO stadium I**  groei beperkt tot eiertakken

**IA** groei beperkt tot één eiertak, kapsel intact, geen tumor op het ovarium, geen positieve cytologie noch bij ascites noch bij spoelvocht

**IB** groei beperkt tot beide ovariae, kapsels intact, geen tumor op oppervlak, geen positieve cytologie in spoelvocht of ascites

**IC** groei beperkt tot een of beide ovariae

 IC1 heelkundige spilling

 IC2 ruptuur van het kapsel voor heelkunde of tumor op het ovarieel oppervlak

 IC3 maligne cellen in spoelvocht of ascites

**FIGO stadium II** groei in één of beide eiertakken met pelviene uitbreiding

**IIA** uitbreiding en/of metastase in baarmoeder en/of eileiders

**IIB** uitbreiding naar andere pelviene organen

**FIGO stadium III** groei in één of beide eiertakken met peritoneale uitbreiding buiten het bekken en/of aangetaste retroperitoneale LNN of inguinale LNN. Oppervlakkige levermetastasen blijven stadium III. Tumor beperkt tot kleine bekken maar tumor ingroei in dunne darm of omentum impliceert stadium III

**IIIA Metastasen naar retroperitoneale klieren en/of microscopische peritoneale ziekte**

 **IIIA1** Positieve lymfklieren

 **IIIA1(i) Metastasen </= 10 mm**

 **IIIA1(ii) Metastasen > 10 mm**

 **IIIA2** Microscopische peritoneale metastasen +/- aangetaste LNN

**IIIB** Macroscopische peritoneale metastasen < 2 cm (inclusief lever en miltkapsel) +/- aangetaste lymfeklieren

**IIIC** Macroscopische peritoneale metastasen > 2 cm (inclusief lever en miltkapsel) +/- aangetaste lymfeklieren

**FIGO stadium IV** metastasen op afstand.

**IVA Pleuravocht met positieve cytologie**

**IVB Metastasen op afstand (inclusief intrahepatisch, intrasplenisch, inguinale klieren)**

#### TNM

|  |
| --- |
| **Primary Tumor (T)** |
| **TNM** | **FIGO** | **Surgical-pathologic findings** |
| TX |  | Primary tumor cannot be assessed |
| T0 |  | No evidence of primary tumor |
| T1 | I | Tumor limited to the ovaries (1 or both) |
| T1a | IA | Tumor limited to 1 ovary; capsule intact, no tumor on ovarian surface; no malignant cells in ascites of peritoneal washings |
| T1b | IB | Tumor limited to both ovaries; capsules intact, no tumor on ovarian surface; no malignant cells in ascites of peritoneal washings |
| T1c | IC | Tumor limited to 1 or both ovaries with any of the following: capsule ruptured, tumor on ovarian surface, malignant cells in ascites or peritoneal washings |
| T2 | II | Tumor involves 1 or both ovaries with pelvic extension |
| T2a | IIA | Extension and/or implants on the uterus and/or tube(s); no malignant cells in ascites or peritoneal washings |
| T2b | IIB | Extension to other pelvic tissues; no malignant cells in ascites or peritoneal washings |
| T2c | IIC | Pelvic extension (T2a or T2b) with malignant cells in ascites or peritoneal washings |
| T3 | III | Tumor involves 1 or both ovaries with microscopically confirmed peritoneal metastasis outside the pelvis |
| T3a | IIIA | Microscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis (no macroscopic tumor) |
| T3b | IIIB | Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis 2cm or less in greatest dimension |
| T3c | IIIC | Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis > 2 cm in greatest dimension and/or regional lymph no metastasis |
| **Regional lymph nodes (N)** |
| NX | Regional lymph nodes cannot be assessed |
| N0 | No regional lymph node metastasis |
| N1 | Regional lymph node metastasis |
| **Distant metastasis (M)** |
| M0 | No distant metastasis |
| M1 | Distant metastasis (excludes peritoneal metastasis) |
| Notes:* The presence of nonmalignant ascites is not classified. The presence of ascites does not affect staging unless malignant cells are present.
* Liver capsule metastasis in T3/stage III; liver parenchymal metastasis, M1/stage IV. Pleural effusion must have positive cytology for MI/stage IV
 |

###  Pathologie

#### Epitheliale ovariumtumoren

* 85% van de ovariumtumoren zijn epitheliale carcinomen of tumoren van borderline maligniteit (10-15%). Bij sereuze borderline tumoren is er in 35% uitbreiding buiten de ovaria (volledige stadiering belangrijk). Een kwart van deze extraovariële laesies hebben een invasief karakter !
* Sereus carcinoom is meest voorkomend , snelle groei, bilateraal , vast en cystisch, psammoma lichaampjes
* Mucineus carcinoom vaak groter, bilateraal in 5-20%
* Endometroid carcinoma vaak geassocieerd met endometriumcarcinoom (15-30%), endometriose wordt bij nog eens 10% aangetroffen, bilateraal zijn in 15%
* Maligne Brenner tumor
* Heldercellig adenocarcinoom vaak stadium I, vaak agressief
* Ongedifferentieerde tumoren
* bepalen oestrogeen en progesteron receptor (ER, PgR) : percentage % cellen
* bepalen p53
* bepalen c-erbB-2 expressie

### Prognose

Multivariaat analyse toont dat de meest gunstige prognostische factoren jonge leeftijd, goede performance status, celtypes anders dan mucineuze en kliercelcarcinomen, laag stadium, goede differentiatie, beperkte ziekte volume voor debulking operatie, afwezigheid van ascites, en geen of minimale hoeveelheid (<1 cm) tumor na cytoreductie.

Ongunstige factoren zijn gevorderd FIGO stadium, groot residueel tumorvolume , slechte gradering

(Stadium I graad II&III : 20-45% hervalkans), heldercellig en endometroide type, en een trage dalingskinetiek van CA-125

### Heelkunde

#### Debulking heelkunde ab initio

* doel van heelkunde :
	+ diagnose bevestigen
	+ bepalen uitbreiding van ziekte
	+ maximale cytoreductie
* soort heelkunde:
	+ mediane laparotomie
	+ hysterectomie
	+ bilaterale salpingo-oöforectomie
	+ peritoneale biopsies (paracolische goten, etc)
	+ infracolische omentectomie
	+ appendectomie
	+ minstens retroperitoneale LNN sampling of resectie (kleine bekken en para-aortaal)
	+ indien mogelijk cytoreductie geen macroscopisch zichtbare ziekte
	+ optimaal = geen residuele ziekte
	+ suboptimaal : > 1 cm
	+ indien grotere letsels achtergebleven overweeg interval of secundaire debulking
	+ bij patiënten die elders incompleet gestadieerd of geopereerd zijn is het ten stelligste aan te raden om een interval of secundaire cytoreductieve operatie uit te voeren
	+ NB: bij patiënten met massieve ascites of stadium IV ziekte open laparoscopie met daarna obligaat sluiten fascia en peritoneum. Nemen multiple biopsies voor weefseldiagnostiek. Indien peritoneale carcinomatose best geen primaire heelkunde.

#### Interval debulking

Bij patiënten met massieve ascites, uitgebreid stadium IIIC of stadium IV ziekte open laparoscopie met daarna obligaat sluiten fascia en peritoneum. Nemen multiple biopsies voor weefseldiagnostiek.

* steeds te overwegen bij stadium IVa en IVb na fraaie response onder 1ste lijnschemotherapie
* best na 3 of 4 cycli liever niet later
* te plannen in de derde week na chemotherapie; kan vanaf dat de nadir voorbij is
* postoperatieve chemotherapie best aansluitend met hospitalisering van heelkunde
* te overwegen bij stadium III patiënten met extreem veel ascites en/of inoperabele, i.e; niet optimaal te cytoreduceren patiënten (vastgesteld na open laparoscopie), WHO performance status 2-3

#### Secundaire debulking

* inclusie patiënten met ziektevrij (= behandelingsvrij) interval > 12 maanden

#### Palliatieve heelkunde

Zelden geïndiceerd, doch steeds na multidisciplinair overleg (meestal derivatieve chirurgie teneinde obstructies te verhelpen)

### Chemotherapie

#### Actieve middelen

* platina derivaten : cisplatinum, carboplatinum, oxaliplatinum
* alkyleerders : cyclofosfamide, ifosfamide, hexamethylmelamine
* taxanen : docetaxel, paclitaxel
* antimetabolieten : MTX, 5-FU, gemcitabine
* anthracyclines : doxorubicine, epirubcine, liposomale doxorubicine
* topoisomerase I remmers : topotecan
* topoisomerase II remmers: etoposide
* minor-groove binders : trabectidine

#### Tumor response

* kliniek
* radiologie
* CA-125 response :
	+ 50% daling CA-125 bevestigd door 2 initiële waarden en 2 response waarden
	+ 75% daling over 3 waarden
	+ minstens 28 dagen tussen initiële en finale waarde
	+ initieel > 40 IU/ml

#### Platinum resistentie

* “true resistance” : progressie onder behandeling
* herval binnen de 6 maand na staken ( i.e. de datum van de laatste toediening) chemotherapie met platinum derivaten

#### Optimaal eerste lijn schema

* cisplatinum- paclitaxel (PAC-CIS)
* carboplatinum - paclitaxel (PAC-CARBO) AUC 6 lijkt even waardig aan PAC-CIS
* bij stadium IV wordt hieraan bevacizumab toegevoegd 15 mg/kg/ 3 weken
* standaard worden twee cycli IP cisplatine toegediend na second look evaluering na het einde van de chemotherapie
* Bevacizumab wordt gecontinueerd om de drie weken gedurende 1 jaar

### Radiotherapie

* palliatie
* locoregionaal recidief

### Endocriene therapie

* bij ER+ pten sporadisch activiteit SERMs (Tamoxifeen 10%), Ais

### Herceptine

* bij c-erbB-2 + (3+) sporadisch activiteit (preliminair )

### Consensus voorstel MISA OC : Beleidslijnen ovariumcarcinoom

**Figo Ia** - optimale heelkunde

 - eventueel CT na individuele bespreking

**Figo Ic, IIa, IIb, IIc-**

 - 6 cycli chemotherapie adjuvant PAC-Carbo

 - 1xq3weken

**Figo III en IV** - 6- cycli PAC-CIS of PAC-CARBO

 - Paclitaxel 175 mg/m² over 3 uur ; gevolgd door CDDP 75mg/m²

- Paclitaxel 175 mg/m2 over 3 uur ; gevolgd door Carboplatinum AUC 6

- G-CSF gebruik na neutropenie graad IV + temperatuur of gedocumenteerde bacteriemie enkel vanaf de daaropvolgende cyclus 10 microgram/kg/dag d2-d11 sc

- rhEpo 3 x week 150 IU/kg s.c. indien hemoglobine < 10 gr/dl

Indien Carboplatinum - AUC 6 volgens Calvert; steeds collectie pre-cyclus 1

Evaluatie steeds om de 3 cycli

Indien intervaldebulking : na 3 cycli heelkunde

#### Appendices

##### Calvert formule

**Dosis (mg) = AUC (mg/ml x min ) X [ GFR( ml/min) + 25 ]**

vb. AUC 6 , GFR = 120 ml/min ( collectie)
dosis = 6 . ( 120 + 25) = 750 mg

* Carboplatinum = AUC 5 of 6
* Cyclofosfamide = 750 mg/m2
* q 3- 4 weken
* indien geen collectie beschikbaar creatinine klaring berekenen met

##### Cockroft

**Cl = (140- leeftijd) X gewicht (kg) x 0.85 \***

 **72 X serum creatinine (mg/ml)**

* dan best naar AUC van 6 streven
* \* correctiefactor voor dames

##### Jelliffe methode

**Cl = 0.9 x 98-[0.8(leeftijd-20)]**

 **serum creatinine**