

Sarcoom en Carcinosarcoom van de Uterus

Landelijke richtlijn, Versie: 1.0

Laatst gewijzigd : 01-10-2010

Methodiek: Consensus based

Verantwoording: Werkgroep
Oncologische Gynaecologie (WOG)

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Screening	3
Diagnostiek	4
<u>Medisch technisch</u>	4
<u>Ondersteunende zorg</u>	4
<u>Voorlichting en communicatie</u>	5
<u>Spreiding en concentratie, infrastructuur</u>	5
Behandeling	6
<u>Medisch technisch</u>	6
<u>Ondersteunende zorg</u>	6
<u>Voorlichting en communicatie</u>	7
<u>Spreiding en concentratie</u>	7
(Adjuvante) behandeling na initiële behandeling	8
Follow-up	10
<u>Medisch technisch</u>	10
<u>Voorlichting, spreiding en concentratie, infrastructuur</u>	10
Lokaal recidief	11
<u>Diagnostiek</u>	11
<u>Behandeling</u>	11
<u>Ondersteunende zorg</u>	11
<u>Voorlichting en communicatie</u>	12
<u>Spreiding en concentratie</u>	12
Metastasen	13
<u>Diagnostiek</u>	13
<u>Behandeling</u>	13
<u>Ondersteunende zorg</u>	13
<u>Voorlichting en communicatie</u>	14
<u>Continuïteit van zorg</u>	14
<u>Spreiding en concentratie</u>	14
Referenties	15
Bijlagen	18
.....	22

Algemeen

Tumoren van de uterus

Maligne mesenchymale tumoren (sarcomen) en maligne mixed tumoren (carcinosarcomen) van de uterus zijn zeldzaam en omvatten ongeveer 5% van alle uterustumoren. Mesenchymale tumoren, tezamen uterussarcomen genoemd, zijn o.a. leiomyosarcomen, endometrium stromasarcomen, en ongedifferentieerde endometriumsarcomen. Carcinosarcoom komt het meest voor (45%), gevolgd door leiomyosarcoom (40%) en endometrium stroma sarcoom (10-15%).

Carcinosarcomen werden tot voor kort ook Maligne Mixed Mullerian Tumoren of MMMT genoemd, doch internationaal wordt de WHO term carcinosarcoom aangehouden. Zie [bijlage 1](#) voor de WHO classificatie van mesenchymale en mixed tumoren.

Uterussarcomen hebben in vergelijking met carcinomen een grotere kans op metastasering op afstand (vooral naar de longen) zonder voorafgaande lymfkliermetastasering. Over de etiologie is relatief weinig bekend. Tot de risicofactoren worden gerekend:

- langdurige of excessieve oestrogene stimulatie:
 - ◆ endogeen: polycysteus ovariumsyndroom, hogere leeftijd
 - ◆ exogeen: Tamoxifen, oestrogeentherapie
- (zeer zelden): maligne transformatie van leiomyoom
- vroegere bekkenbestraling
- genetische predispositie

Carcinosarcomen (CS)

Carcinosarcomen (CS) bestaan uit maligne epitheliale en maligne stromale componenten. De stromale component wordt onderscheiden in homolog (weefsel dat normaal ook in uterus voorkomt, bijv. glad spierweefsel, ong. 60%) en heteroloog type (weefsel dat normaal niet in de uterus voorkomt, bijvoorbeeld dwarsgestreept spierweefsel, ong 40%). Door deze gecombineerde samenstelling is lang gezocht naar de origine van deze tumoren. Moleculair genetische studies geven sterke aanwijzingen dat carcinosarcomen als metaplastische carcinomen moeten worden beschouwd [14](#). Klinische data ondersteunen de zienswijze; het beloop lijkt meest gerelateerd aan de epitheliale component en alhoewel metastasen ook puur stromaal kunnen zijn, is de meerderheid gerelateerd aan de epitheliale component. CS wordt daarom meestal behandeld als hoog-risico endometriumcarcinoom.

Leiomyosarcomen (LMS)

Leiomyosarcomen (LMS) gaan uit van het gladde spierweefsel. Onderscheid tussen laaggradig en hooggradig LMS is in de meest recente WHO indeling vervallen. LMS metastaseren vooral naar de longen en slechts zeer zelden naar de lymfklieren. Onderscheid tussen leiomyoom, een leiomyoom met onzeker maligne potentieel ("STUMP= Smooth muscle Tumor of Unknown Malignant Potential") en leiomyosarcoom wordt gemaakt op basis van cel- en kernatype, aantal mitosen en voorkomen van coagulatieve necrose.

Endometrium stroma sarcomen (ESS, laaggradig)

Endometrium stroma sarcomen (ESS, laaggradig) hebben vrijwel altijd oestrogeen en progesteron receptoren, worden meestal in vroeg stadium gediagnosticeerd en hebben een relatief gunstige prognose.

Ongedifferentieerd sarcoom (UES, vroeger: hooggradig ESS)

Ongedifferentieerd sarcoom (UES, vroeger: hooggradig ESS) hebben een veel grotere kans op diffuse verspreiding in het bekken. Chirurgie is de hoeksteen van de behandeling.

De **overige** mesenchymale tumoren (zie WHO classificatie in [bijlage 1](#)) zijn zeer zeldzaam en worden hier niet verder besproken.

Woord van aanbeveling

De richtlijnen gynaecologische tumoren zijn gemaakt binnen de commissie richtlijnen gynaecologische oncologie (CRGO) van de WOG (voor de commissieleden zie [bijlage 6](#)). Dit is een multidisciplinair samengestelde commissie, waarvan de leden uit alle IKC-regio's afkomstig zijn. 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 de NVOG leden ter goedkeuring voorgelegd. De richtlijnen hebben een adviserend karakter. De commissie richtlijnen gynaecologische oncologie (CRGO) past de teksten van de richtlijnen zonedig jaarlijks aan.

Screening

Voor de uterussarcomen is geen effectieve screening vastgesteld en dit is gezien de zeldzaamheid ook niet zinvol.

Diagnostiek

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

Anamnese

- abnormaal vaginaal bloedverlies
- toenemende zwelling in de buik
- mictie- en defaecatieklachten
- pijn, vermagering, algemene malaise
- tamoxifengebruik, oestrogeengebruik

Lichamelijk onderzoek

- gewicht, algemene conditie (WHO score)
- T: gynaecologisch onderzoek inclusief rectaal toucher
- N: lymfklieren inguinaal / supraclaviculair
- M: abdomen, longen

Laboratorium onderzoek (inclusief tumormarkers)

- naast routine (preoperatief) bloed- en urineonderzoek zijn er geen specifieke laboratoriumbepalingen noodzakelijk. Overweeg Ca-125 indien carcinosarcoom.

Beeldvormend onderzoek

- vaginale en evt. abdominale echografie
- CT scan van thorax en abdomen (uitsluiten metastasen)
- cystoscopie/rectoscopie indien klachten en/of symptomen daartoe aanleiding geven

Pathologie / staging

- Biopt endometrium
- Meestal wordt de diagnose sarcoom pas gesteld ná een operatie o.b.v histologisch onderzoek van de uterus.

Het FIGO-stadium voor endometriumcarcinoom gebaseerd op chirurgisch-pathologische staging wordt ook voor carcinosarcomen gebruikt; voor andere uterusarcomen geldt een aparte FIGO stadiering 2009 (zie [bijlage 2](#)). De klinische FIGO-staging blijft belangrijk voor het preoperatief vaststellen van het type chirurgie en voor patiënten met een (relatieve) contra-indicatie voor chirurgie.

Ondersteunende zorg

Screening van psychosociale behoeften dient plaats te vinden. Inschakelen van psychosociale hulpverlener (zoals oncologisch of sociaal verpleegkundige, maatschappelijk werker, geestelijk verzorger, en op indicatie psycholoog of psychiater) kan aangewezen zijn. Zie richtlijn [Detecteren behoefte psychosociale zorg](#)

Wijs patiënte ook op het programma "Herstel en Balans", en op de mogelijkheid van lotgenotencontact en de patiëntenvereniging stichting [OLIJF](#).

Het is van belang duidelijk aan te geven wie het aanspreekpunt is, en wie hoofdbehandelaar is in de verschillende trajecten van diagnostiek en behandeling.

Bij voedingsproblemen ten gevolge van de aandoening of behandeling kan voedingstherapie aangewezen zijn (zie richtlijn [Algemene voedings- en dieetbehandeling](#)). Gebruik van de behandelwijzer wordt aanbevolen.

Voorlichting en communicatie

Patiënte wordt ingelicht over de aard en het doel van de voorgestelde onderzoeken, en over de aard en uitbreiding van de ziekte en het behandelingsvoorstel. Zij wordt actief in het besluitvormingsproces betrokken en geeft toestemming tot de voorgenomen behandeling. Hierbij wordt waar nodig voldoende bedenktijd gegeven, en aandacht besteed aan het begrip van de informatie en gelegenheid om verdere toelichting te vragen.

Er bestaat geen specifiek schriftelijk voorlichtingsmateriaal voor uterussarcomen. De [NVOG-voorlichtingsfolders 'Baarmoederkanker'](#) en de [KWF-folder 'baarmoederkanker'](#) bevatten nuttige informatie en kunnen na uitleg worden gebruikt.

Samengevat

- gaat de patiënte akkoord met de voorgestelde onderzoeken en behandeling?
- is er voldoende bedenktijd tussen diagnostiek en therapie?
- heeft patiënte de informatie begrepen?

Intramuraal

Alle patiënten worden in een multidisciplinaire oncologie bespreking besproken. Daarbij geldt dat bij psychosociale problemen of beperkte draagkracht zonodig specifiek multidisciplinair psychosociale begeleiding plaatsvindt.

Transmuraal

- bericht aan huisarts over aard diagnose en de voorgenomen behandeling
- eventueel informatie vragen bij de huisarts over comorbiditeit en psychosociaal draagvlak van de patiënte

Spreiding en concentratie, infrastructuur

In principe functioneert ieder ziekenhuis binnen een regionaal samenwerkingsverband met reguliere patiëntenbesprekingen. Conform afspraken binnen het regionale samenwerkingsverband kan diagnostiek in principe plaatsvinden in elk basisziekenhuis met de faciliteiten voor een (poliklinische) curettage en PA onderzoek.

Gezien de zeldzaamheid en de minder gunstige prognose, dient iedere patiënte met verdenking op uterussarcoom binnen het regionale samenwerkingsverband te worden besproken, waarbij PA revisie noodzakelijk is, en wordt verwijzing naar een tertiair centrum sterk aanbevolen.

Behandeling

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

Uterussarcomen zijn zeer zeldzaam, waardoor er weinig gegevens van gerandomiseerde studies voorhanden zijn. De behandeling dient te worden afgestemd op het specifieke type uterussarcoom (zie onder). De hoeksteen van de behandeling is chirurgie.

Algemene richtlijnen voor chirurgie:

- Aspiratie peritoneaal (spoe)vocht voor cytologisch onderzoek.
- Inspectie en palpatie van het volledige abdomen
- Abdominale extra-fasciale hysterectomie met bilaterale salpingo-oöphorectomie (BSO)
- Excisie van vergrote lymfeklieren in het kleine bekken en para aortaal
- Excisie van alle intra-abdominale tumordeposities

Indien de diagnose uterussarcoom pas ná een hysterectomie is gesteld, is het doorgaans niet noodzakelijk een BSO te verrichten (m.u.v. ESS en CS, zie hieronder)

Uitzonderingen:

ESS

Voor ESS zijn er aanwijzingen dat ovariectomie bijdraagt aan een betere prognose, alhoewel andere studies geen verschil in prognose vinden; de indicatie voor BSO bij een premenopausale vrouw met een vroeg stadium ESS moet daarom op individuele basis besproken worden [2 27](#).

Carcinosarcoom

Bij klinisch stadium I-II carcinosarcoom is het risico op lymfkliermetastasen verhoogd (35%). Doorgaans wordt bij CS naast hysterectomie en BSO (met complete resectie van alle macroscopische tumor) een pelviene en para-aortale lymfklierdissectie geadviseerd met omentectomie, indien dit consequenties heeft voor het beleid (zoals aanpassing adjuvante therapie). Er zijn hierover geen harde data in de (spaarzame) literatuur [3 28 21 7](#).

STUMP

Bij diagnose STUMP na myoomenucleatie dient alsnog een hysterectomie te worden verricht. Bij vrouwen met kinderwens kan overwogen worden de uterus in situ te laten.

Irresectabele tumoren

Patiënten met een irresectabel uterussarcoom zonder afstandsmetastasen kunnen worden behandeld met chemotherapie en/of radiotherapie (uitzondering: hormonale therapie voor ESS). Indien hierna de tumorregressie zodanig is dat het proces volledig resectabel lijkt, dient alsnog een hysterectomie en BSO (met complete resectie van alle macroscopische tumor) overwogen te worden.

Ondersteunende zorg

Screening van psychosociale behoeften dient plaats te vinden.

Inschakelen van psychosociale hulpverlener (zoals oncologisch of sociaal verpleegkundige, maatschappelijk werker, geestelijk verzorger, en op indicatie psycholoog of psychiater) kan aangewezen zijn. Zie richtlijn [Detecteren behoefte psychosociale zorg](#)

Wijs patiënte ook op het programma "Herstel en Balans", en op de mogelijkheid van lotgenotencontact en de patiëntenvereniging stichting [OLIJF](#).

Het is van belang duidelijk aan te geven wie het aanspreekpunt is, en wie hoofdbehandelaar is in de verschillende trajecten van diagnostiek en behandeling.

Bij voedingsproblemen ten gevolge van de aandoening of behandeling kan voedingstherapie aangewezen zijn (zie richtlijn [Algemene voedings- en dieetbehandeling](#)). Gebruik van de behandelwijzer wordt aanbevolen.

Voorlichting en communicatie

Patiënte wordt ingelicht over de aard en het doel van de voorgestelde onderzoeken, en over de aard en uitbreiding van de ziekte en het behandelingsvoorstel. Zij wordt actief in het besluitvormingsproces betrokken en geeft toestemming tot de voorgenomen behandeling. Hierbij wordt waar nodig voldoende bedenktijd gegeven, en aandacht besteed aan het begrip van de informatie en gelegenheid om verdere toelichting te vragen.

Er bestaat geen specifiek schriftelijk voorlichtingsmateriaal voor uterussarcomen. De [NVOG-voorlichtingsfolders 'Baarmoederkanker'](#) en de [KWF-folder 'baarmoederkanker'](#) bevatten nuttige informatie en kunnen na uitleg worden gebruikt.

Samengevat

- gaat de patiënte akkoord met de voorgestelde onderzoeken en behandeling?
- is er voldoende bedenktijd tussen diagnostiek en therapie?
- heeft patiënte de informatie begrepen?

Intramuraal

Alle patiënten worden in een multidisciplinaire oncologie bespreking besproken. Daarbij geldt dat bij psychosociale problemen of beperkte draagkracht zonodig specifiek multidisciplinair psychosociale begeleiding plaatsvindt.

Transmuraal

- bericht aan huisarts over aard diagnose en de voorgenomen behandeling
- eventueel informatie vragen bij de huisarts over comorbiditeit en psychosociaal draagvlak van de patiënte

Spreiding en concentratie

Gezien de zeldzaamheid van uterussarcomen en de minder gunstige prognose, dient iedere patient met uterussarcoom binnen het regionale gynaecologisch-oncologische samenwerkingsverband te worden besproken, waarbij PA revisie noodzakelijk is, en wordt verwijzing naar een tertiair centrum sterk aanbevolen.

(Adjuvante) behandeling na initiële behandeling

Indicaties voor adjuvante behandeling zijn sterk verschillend voor de verschillende typen uterussarcomen. Deze worden per histologisch type en stadium besproken. Voor onderbouwing en literatuuroverzicht zie [bijlage 3](#).

Behandeling per histologie en stadium

Carcinosarcoom (CS)

Op grond van de EORTC-sarcomenstudie bij stadium I en II postoperatieve radiotherapie ter vermindering van bekkenrecidief bij tenminste 1 additionele risicofactor (diepe myometriuminvasie, angioinvasie, doorgroei cervix), en bij microscopische of macroscopische irradicaliteit. Het betreft hier uitwendige radiotherapie (RT) van het bekkengebied, evt. boost met brachytherapie bij cervixinvasie; voor gebruik van brachytherapie alleen bestaat bij het carcinosarcoom geen evidence. Zie [bijlage 4](#). Bij stadium III en IVa kan chemotherapie gevolgd door radiotherapie overwogen worden.

Stad I	Chirurgie; uitwendige RT bij risicofactor(en)
Stad II	Chirurgie; uitwendige RT bij risicofactor(en), evt brachytherapie boost
Stad III	Chirurgie; overweeg chemotherapie gevolgd door uitwendige RT. Bij incomplete debulking individualiseren chemotherapie en/of radiotherapie. Combinatie chemotherapie met Ifosfamide/Paclitaxel (o.b.v. gerandomiseerde studie, Homesley 2007); alternatieven zijn Cisplatin/ Ifosfamide en Paclitaxel/Carboplatin (o.b.v. prospectieve en retrospectieve studies: zie bijlage 3)
Stad IVa	Individualiseren: overweeg chirurgie en/of chemotherapie en/of RT
Stad IVb	Individualiseren: chemotherapie (evt. chirurgie bij solitaire metastase) of palliatief beleid; overweeg palliatieve RT bij symptomen van primaire tumor of metastasen.

Leiomyosarcoom

Gezien de resultaten van de EORTC-sarcomenstudie (zie [bijlage 3](#)) is postoperatieve radiotherapie voor radicaal verwijderd LMS niet geïndiceerd. RT kan worden overwogen bij microscopisch niet-vrije resectieranden of macroscopische resttumor (voor verbetering kans op lokale controle).

Stad I en II	Chirurgie; uitwendige RT bij irradicaliteit
Stad III- IVA	Chirurgie; uitwendige RT of chemotherapie bij irradicaliteit bekken
Stad IVb	Individualiseren: chemotherapie (doxorubicine) ± chirurgie. Overweeg op individuele basis hormonale therapie indien ER/PR positief.

Endometrium Stroma Sarcoom (ESS, is laaggradig)

ESS zijn vrijwel altijd oestrogeen en progesteron receptor positief (ER en PR bepaling). ESS worden meestal in vroeg stadium gediagnosticeerd, waarbij adjuvante therapie niet geïndiceerd is. HRT (hormoontherapie in postmenopauze) is gecontraïndiceerd i.v.m. de hormoongevoeligheid.

Stad I/II	Chirurgie
Stad II/IVa	Chirurgie; Hormoontherapie (aromataseremmer of progestagenen) bij tumorrest en/of bij grote tumorbulk om chirurgie mogelijk te maken
Stad IVb	Hormoontherapie, evt. chirurgie. Chemotherapie overwogen indien hormoonrefractair (doxorubicine)

Ongedifferentieerd sarcoom (UES)

UES hebben een veel grotere kans op diffuse verspreiding in het bekken. Deze tumoren zijn doorgaans niet hormoongevoelig. Chirurgie is de hoeksteen van de behandeling. RT kan worden overwogen bij microscopische of macroscopische irradicaliteit (voor verbetering kans op lokale controle)

Stad I en II	Chirurgie; uitwendige RT bij irradicaliteit.
Stad III en IVa	Chirurgie; overweeg chemotherapie (doxorubicine); uitwendige RT bij irradicaliteit
Stad IV	individualiseren ± chirurgie; chemotherapie (doxorubicine)

Follow-up

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

Hoe vaak controles moeten plaatsvinden, staat niet vast. Uit de literatuur blijkt niet dat vaker controleren tot betere overleving leidt. Follow-up na behandeling voor kanker heeft meerdere doelen: het zo vroeg mogelijk vaststellen van een recidief (met name indien er behandelingsopties zijn die een kans op curatie of verlenging van het ziektevrij interval geven), het geven van informatie en ondersteuning, het herkennen en behandelen van complicaties, en het verzamelen van lange termijn gegevens om de behandelingsresultaten en complicaties te kunnen evalueren. Zie ook de richtlijn "Herstel na kanker".

Bij diagnose STUMP moet ook follow-up worden overwogen, zeker bij behoud van de uterus i.v.m. de (kleine, <10%) kans op recidief (als hernieuwde STUMP of leiomyosarcoom [9](#)).

Bij ESS is follow-up gericht op recidief in het bekken, waarvoor doorgaans hormonale therapie en/of opnieuw chirurgie wordt verricht.

Wanneer gekozen is voor regelmatige follow-up controles kan het volgende schema als uitgangspunt dienen:

- elke drie maanden in het eerste en tweede jaar
- elk half jaar in het derde en vierde jaar
- daarna jaarlijks tot minstens vijf jaar na de behandeling

Bij de controle is de anamnese veruit het belangrijkste; driekwart van de patiënten met een recidief heeft namelijk klachten. Daarnaast wordt een algemeen lichamelijk en gynaecologisch onderzoek verricht. Routine aanvullend onderzoek (inclusief het afnemen van cytologie van de vaginatop) is niet bewezen zinvol en wordt alleen verricht op indicatie. Bij leiomyosarcoom kan worden overwogen jaarlijks een Xthorax te verrichten; gezien het ontbreken van evidence bestaat hierover geen consensus. Overweeg screening op osteoporose bij premature menopauze.

Voorlichting, spreiding en concentratie, infrastructuur

Patiënte wordt geïnformeerd over het doel van follow-up.

De follow-up zal bij de gynaecoloog plaatsvinden. Wanneer de patiënte bestraald is of chemotherapie heeft gekregen, zal follow-up bij voorkeur afwisselend plaatsvinden bij de gynaecoloog en radiotherapeut of medisch oncoloog.

Lokaal recidief

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.

Diagnostiek

Er moet onderscheid worden gemaakt tussen een lokaal recidief in de vaginatop en een regionaal recidief in het kleine bekken. Een lokaal recidief wordt aangetoond met een biopt. Bij ESS en LMS wordt aanbevolen ER en PR bepaling te verrichten.

Bij elke verdenking van een loco-regionaal recidief dient uitgebreid onderzoek plaats te vinden ter uitsluiting van metastasen op afstand door middel van:

- algemeen lichamelijk onderzoek
- gynaecologisch onderzoek, zo nodig onder narcose ter bepaling van de grootte van het recidief en de uitbreiding naar lateraal
- CT scan thorax en abdomen
- hematologie, lever- en nierfuncties, Ca-125 bij carcinosarcoom (indien verhoogd bruikbaar voor monitoren therapie)
- z.n. cystoscopie c.q. rectoscopie bij verdenking op uitbreiding naar de blaas of rectum
- z.n. botscan

Behandeling

Bij voorkeur wordt het lokale en/of regionale recidief behandeld met chirurgie, afhankelijk van de situatie gevolgd door bestraling en/of systemische therapie.

Uitzonderingen: beperkt solitair recidief carcinosarcoom in de vagina(top) bij nog niet eerder bestraalde patient, waarvoor primaire curatieve radiotherapie kan worden gegeven.

Bij ESS altijd hormonale therapie overwegen, op indicatie gevolgd door chirurgie van de resttumor. Indien de patiënte nog premenopauzaal is ovariectomie (of behandeling met LHRH agonisten) de hormonale behandeling van eerste keus, indien postmenopauzaal kunnen de volgende eerstelijns middelen overwogen worden: aromatase inhibitoren of progestativa (zoals MPA of megestrol). Selectieve estrogen receptor modulators (SERMs) worden gebruikt als tweede lijns hormonale therapie. De overleving na recidief is vaak lang, met zondig tweede of derde debulking operaties en meerdere lijnen hormonale therapie. Voor het zeldzame hormoonreceptor negatieve recidief kan chemotherapie worden overwogen.

Bij uitgebreid locoregionaal recidief overwegen systemische therapie (zie ook metastasen behandeling) Bij chemotherapie dient een goede afweging gemaakt te worden tussen de te verwachten winst en bijwerkingen (zie [bijlage 5](#)). Behandeling bij voorkeur in trialverband.

Chemotherapie keuze conform lokaal uitgebreide primaire ziekte:

Carcinosarcoom combinatie van ifosfamide en paclitaxel, alternatieven zijn cisplatin/ifosfamide en carboplatin/paclitaxel.

Leiomyosarcoom en UES: doxorubicine.

Ondersteunende zorg

Ongeacht de te verwachte uitkomst van de recidief behandeling is ondersteunende zorg van huisarts, oncologieverpleegkundige, eventueel stomaverpleegkundige, transferverpleegkundige (bij palliatie), wijkverpleegkundige en/of medewerker psychosociaal team onontbeerlijk. Screening van psychosociale aspecten en inschakelen van psychosociale hulpverlener (zoals oncologisch of sociaal verpleegkundige, maatschappelijk werker, geestelijk verzorger, en op indicatie psycholoog of psychiater) kan aangewezen zijn. Zie richtlijn "[Detecteren behoefde psychosociale zorg](#)"

Wijs patiënte op de mogelijkheid van lotgenotencontact en de patiëntenvereniging [stichting OLIJF](#), indien van toepassing ook op het programma "Herstel en Balans".

Het is van belang duidelijk aan te geven wie het aanspreekpunt is, en wie hoofdbehandelaar in de trajecten van behandeling en palliatieve zorg.

Bij voedingsproblemen ten gevolge van de aandoening of behandeling kan voedingstherapie aangewezen zijn. Zie richtlijn "[Algemene voedings- en dieetbehandeling](#)".

Voorlichting en communicatie

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

Met patiënte

Is de patiënte geïnformeerd over de palliatieve mogelijkheden. Is duidelijk wie de hoofdbehandelaar is?

Intramuraal

Een behandelplan wordt vastgesteld in de algemene en/of tumorspecifieke oncologiebespreking, waarbij besproken wordt wie welk deel van de behandeling op zich neemt. Zo nodig wordt overlegd met het pijnteam en het psychosociale team over verdere hulp (zie [ondersteunende zorg](#)).

Transmuraal

Met de huisarts worden afspraken gemaakt over de benodigde zorg.

Spreiding en concentratie

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 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

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.

Diagnostiek

Metastasen op afstand zijn vaak gelokaliseerd in de longen. Metastasen kunnen worden gevonden in het kader van metastaseringonderzoek bij een uitgebreide primaire tumor of een locoregionaal recidief, of op basis van klinische symptomen of klachten. Naast anamnese, algemeen lichamelijk onderzoek wordt het onderzoek gericht op de symptomen.

Indien metastasen worden gevonden wordt bij voorkeur histologische of cytologische bevestiging verkregen. Als behandeling wordt overwogen wordt verder onderzoek verricht: CT scan van thorax en abdomen, bloedonderzoek (incl. CA-125 bij carcinosaroom), op indicatie botscan.

Behandeling

Bij een solitaire metastase op afstand (of enkele gelocaliseerde (long)metastasen) kan een lokaal radicale behandeling (chirurgie, eventueel radiotherapie) worden overwogen. Hierdoor kan in sommige gevallen een langdurig progressievrij interval worden bereikt. Bij de overige metastasen op afstand is systemische therapie een optie. Bij LMS en ESS ER/PR bepaling indien nog niet eerder gedaan.

Carcinosarcoom

Homesley et al.(2007) [10](#) rapporteerden een overlevingswinst van 5 maanden (13.5 vs 8.4 maanden) bij een combinatie van ifosfamide en paclitaxel versus ifosfamide alleen voor gevorderde stadia en recidief ziekte of metastasen. Alternatieven uit prospectieve en retrospectieve studies zijn cisplatin/ifosfamide en carboplatin/paclitaxel (zie [bijlage 3](#) en [bijlage 5](#)).

Leiomyosarcoom

Bij aanwezigheid van metastasen kan chemotherapie worden overwogen. Het middel van eerste keus is doxorubicine. 2^e lijns therapie is ifosfamide. Overweeg hormonale therapie indien ER/PR positief.

Endometrium stroma sarcoom (ESS, laaggradig)

Bij gevorderde stadia kan hormonale therapie worden overwogen. Ovariectomie (of therapie met LHRH agonisten) is bij premenopauzale patienten behandeling van eerste keus, gevolgd door progestativa zoals MPA of megestrol. Aromatase inhibitoren en selectieve estrogen receptor modulators (SERMs) worden gebruikt als tweede en derde lijns hormonale therapie. De overleving na recidief is vaak lang, met zonodig tweede of derde debulking operaties en meerdere lijnen hormonale therapie. Voor het zeldzame hormoonreceptor negatieve recidief kan chemotherapie worden overwogen.

Ongedifferentieerd sarcoom (UES)

Chemotherapie kan worden overwogen, liefst in trialverband. Buiten studieverband is doxorubicine het middel van eerst keus.

Ondersteunende zorg

Ongeacht de te verwachte uitkomst van de recidief behandeling is ondersteunende zorg van huisarts, oncologieverpleegkundige, eventueel stomaverpleegkundige, transferverpleegkundige (bij palliatie), wijkverpleegkundige en/of medewerker psychosociaal team onontbeerlijk. Screening van psychosociale aspecten en inschakelen van psychosociale hulpverlener (zoals oncologisch of sociaal verpleegkundige, maatschappelijk werker, geestelijk verzorger, en op indicatie psycholoog of psychiater) kan aangewezen zijn. Zie richtlijn "[Detecteren behoefde psychosociale zorg](#)"

Wijs patiënte op de mogelijkheid van lotgenotencontact en de patiëntenvereniging [stichting OLIJF](#), indien van toepassing ook op het programma "Herstel en Balans".

Het is van belang duidelijk aan te geven wie het aanspreekpunt is, en wie hoofdbehandelaar in de trajecten van behandeling en palliatieve zorg.

Bij voedingsproblemen ten gevolge van de aandoening of behandeling kan voedingstherapie aangewezen zijn. Zie richtlijn "[Algemene voedings- en dieetbehandeling](#)"

Voorlichting en communicatie

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

Met patiënte

Is de patiënte geïnformeerd over de palliatieve mogelijkheden. Is duidelijk wie de hoofdbehandelaar is?

Intramuraal

Een behandelplan wordt vastgesteld in de algemene en/of tumorspecifieke oncologiebespreking, waarbij besproken wordt wie welk deel van de behandeling op zich neemt. Zo nodig wordt overlegd met het pijnteam en het psychosociale team over verdere hulp (zie [ondersteunende zorg](#)).

Transmuraal

Met de huisarts worden afspraken gemaakt over de benodigde zorg.

Continuïteit van zorg

Behandeling van metastasen met chemotherapie wordt door de medisch oncoloog gegeven. Ondersteuning komt dan van de oncologieverpleegkundige in het ziekenhuis, maar zonnodig ook van de huisarts en wijkverpleegkundige. Hormonale therapie wordt door de medisch oncoloog of gynaecoloog gegeven. Patiënten die palliatieve zorg krijgen worden grotendeels in de eerste lijn 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 aanspraakpersonen.

Spreiding en concentratie

De aard van de benodigde infrastructuur hangt sterk af van de aard van de behandeling, en verschilt dus sterk van situatie tot situatie. Voor het uitvoeren van een metastasectomie is een team van ervaren experts nodig, dit zal doorgaans in het tertiaire centrum worden verricht. Chemotherapie en/of hormoontherapie kunnen in het verwijzende ziekenhuis worden gegeven, waarbij de oncologieverpleegkundige ondersteuning verleent en aanspreekpunt voor de patiënt kan zijn. 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.

Referenties

1 - Abeln EC

Abeln EC, Smit VT, Wessels JW, et al: Molecular genetic evidence for the conversion hypothesis of the origin of malignant mixed mullerian tumours. [J Pathol 183:424-431, 1997](#)

2 - Amant F

Amant F, De Knijf A, Van Calster B, et al: Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma. [Br J Cancer 97\(9\): 1194-9, 2007](#).

3 - Amant F

Amant F, Cadron I, Fuso L., et al: Endometrial carcinosarcomas have a different prognosis and pattern of spread compared to high-risk epithelial endometrial cancer. [Gynecol Oncol 98\(2\): 274-80, 2005](#).

4 - Bitterman P

Bitterman P, Chun B, Kurman RJ: The significance of epithelial differentiation in mixed mesodermal tumors of the uterus. A clinicopathologic and immunohistochemical study. [Am J Surg Pathol 14:317-328, 1990](#)

5 - Clayton Smith D

Clayton Smith D, Mc Donald KO, Gaffney D. The impact of adjuvant radiation therapy on survival in women with uterine carcinosarcoma. [Radiother Oncol. 2007 Dec 19](#)

6 - Curtin JP

Curtin JP, Blessing JA, Soper JT, et al: Paclitaxel in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. [Gynecol Oncol 83:268-270, 2001](#)

7 - Gadducci A

Gadducci A, Cosio S, Romanini A, Genazzani AR. The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. [Crit Rev Oncol Hematol 65\(2\):129-42, 2008](#)

8 - Gerszten K

Gerszten K, Faul C, Kounelis S, et al: The impact of adjuvant radiotherapy on carcinosarcoma of the uterus. [Gynecol Oncol 68:8-13, 1998](#)

9 - Guntupalli SR

Guntupalli SR, Ramirez PT, Anderson ML, et al: Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: a retrospective analysis. [Gynecol Oncol. 2009 Jun;113\(3\):324-6. Epub 2009 Apr 2](#).

10 - Homesley HD

Homesley HD, Filiaci V, Markman M et al. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma. [JCO 25:526-531, 2007](#)

11 - Le T

Le T: Adjuvant pelvic radiotherapy for uterine carcinosarcoma in a high risk population. [Eur J Surg Oncol 27:282-285, 2001](#)

12 - Livi L

Livi L, Andreopoulou E, Shah N, et al: Treatment of uterine sarcoma at the Royal Marsden Hospital from 1974 to 1998. [Clin Oncol \(R Coll Radiol \) 16:261-268, 2004](#)

13 - Manolitsas TP

Manolitsas TP, Wain GV, Williams KE, et al: Multimodality therapy for patients with clinical Stage I and II malignant mixed Mullerian tumors of the uterus. [Cancer 91:1437-1443, 2001](#)

14 - Makker V

Makker V, Abu-Rustum NR, Alektiar KM, et al. A retrospective assessment of outcomes of chemotherapy-based versus radiation-only adjuvant treatment for completely resected stage I-IV uterine carcinosarcoma. [Gynecol Oncol 111\(2\):249-54, 2008](#).

15 - Menczer J

Menczer J, Levy T, Piura B, et al. A comparison between different postoperative treatment modalities of uterine carcinosarcoma. [Gynecol Oncol 97\(1\):166-70, 2005.](#)

16 - Omura GA

Omura GA, Blessing JA, Major F, et al: A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. [J Clin Oncol 3:1240-1245, 1985](#)

17 - Pautier P

Pautier P, Rey A, Haie-Meder C, et al: Adjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide, and doxorubicin followed by radiotherapy in localized uterine sarcomas: results of a case-control study with radiotherapy alone. [Int J Gynecol Cancer 14:1112-1117, 2004](#)

18 - Perez CA

Perez CA, Askin F, Baglan RJ, et al: Effects of irradiation on mixed mullerian tumors of the uterus. [Cancer 43:1274-1284, 1979](#)

19 - Reed N

Reed N, Mangioni C, Malmström H et al: Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: An EORTC Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). [Eur J Cancer 44: 808-818, 2008](#)

20 - Rijswijk v RE

Rijswijk v RE, Vermorken JB, Reed N, et al: Cisplatin, doxorubicin and ifosfamide in carcinosarcoma of the female genital tract. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group (EORTC 55923). [Eur J Cancer 39:481-487, 2003](#)

21 - Sagae S

Sagae S, Yamashita K, Ishioka S, et al: Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcoma in Hokkaido, Japan. [Oncology 67:33-39, 2004](#)

22 - Salazar OM

Salazar OM, Bonfiglio TA, Patten SF, et al: Uterine sarcomas: analysis of failures with special emphasis on the use of adjuvant radiation therapy. [Cancer 42:1161-1170, 1978](#)

23 - Sartori E

Sartori E, Bazzurini L, Gadducci A., et al: Carcinosarcoma of the uterus: a clinicopathological multicenter CTF study. [Gynecol Oncol. 67: 70-5, 1997](#)

24 - Sutton G

Sutton G, Kauderer J, Carson LF, et al: Adjuvant ifosfamide and cisplatin in patients with completely resected stage I or II carcinosarcoma of the uterus: a GOG study. [Gynecol Oncol 96\(3\):630-4, 2005](#)

25 - Toyoshima M

Toyoshima M, Akahira J, Matsunaga G, et al: Clinical experience with combination paclitaxel and carboplatin therapy for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus. [Gynecol Oncol 94:774-778, 2004](#)

26 - Wolfson AH

Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, et al. A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. [Gynecol Oncol. 107\(2\):177-85, 2007.](#)

27 - Li N

Li N, Wu LY, Zhang HT, An JS, Li XG, Ma SK. Treatment options in stage I endometrial stromal sarcoma: a retrospective analysis of 53 cases. [Gynecol Oncol. 2008 Feb;108\(2\):306-11](#)

28 - Temkin SM

Temkin SM, Hellmann M, Lee YC, Abulafia O. Early-stage carcinosarcoma of the uterus: the significance of lymph node count. [Int J Gynecol Cancer. 2007 Jan-Feb;17\(1\):215-9](#)

Bijlagen

1. WHO Histologic Classification of Mesenchymal and Mixed Tumors of the Uterus

World Health Organization Histologic Classification of Mesenchymal and Mixed Tumors of the Uterus

WHO classification of mesenchymal and mixed tumors of the uterus
Mesenchymal tumors Smooth muscle tumors - Leiomyoma, not otherwise specified - Smooth muscle tumor of uncertain malignant potential - Leiomyosarcoma - Epithelioid variant - Myxoid variant
Endometrial stromal and related tumors - Endometrial stromal nodule - Endometrial stromal sarcoma, low grade - Undifferentiated endometrial sarcoma
Miscellaneous mesenchymal tumors - Mixed endometrial stromal and smooth muscle tumor - Adenomatoid tumor - Perivascular epithelioid cell tumor - Other mesenchymal tumors (benign and malignant)
Mixed epithelial and mesenchymal tumors Adenofibroma Adenomyoma - Atypical polypoid adenomyoma Adenosarcoma Carcinosarcoma (malignant mixed müllerian tumor) Carcinofibroma

2. Klinisch / FIGO / TNM classificatie

FIGO 2009: Staging of Carcinoma of the corpus uteri.

Carcinosarcomas should be staged as carcinomas of the corpus uteri

Klinisch	FIGO 1988	FIGO 2009	FIGO Corpus Uteri 2009
I	I/IIA IA/B IC	I* IA* IB*	Tumor confined to corpus uteri No or less than half myometrial invasion More than half myometrial invasion
II	IIIB	II*	Tumor invades cervical stroma, but does not extend beyond the uterus**
III	II IIIA IIIB IIIC	III* IIIA* IIIB* IIIC* • IIIC ₁ * • IIIC ₂ *	Local and/or regional spread of the tumor Tumor invades the serosa and/or adnexae# Vaginal and/or parametrial involvement Metastases to pelvic and/or para-aortic lymph nodes • positive pelvic nodes • positive para-aortic nodes with or without positive pelvic nodes
IV	IV IVa IVb	IV* IVa IVb	Tumor invades bladder and/or bowel mucosa, and/or distant metastases Invasion of bladder/bowel mucosa Distant metastasis, including intra-abdominal metastases and/or inguinal lymph nodes

* Either G1, G2 or G3.

** Endocervical glandular involvement only should be considered as Stage I and no more as Stage II.

In the presence of adnexal involvement, positive cytology upstages Stage IIIA to IIIC.

FIGO 2009 Staging of Uterine Sarcomas: Leiomyosarcomas, Endometrial stromal sarcomas, and adenosarcomas.

Stage	Definition
I (Leiomyosarcomas/ESS)*	Tumor limited to uterus
IA	≤ 5 cm
IB	> 5 cm
I (Adenosarcomas)*	Tumor limited to uterus
IA	No or less than half myometrial invasion
IB	more than one half myometrial invasion
II	Tumor extends to the pelvis
IIA	Adnexal involvement
IIB	Tumor extends to extrauterine pelvic tissue
III	Tumor invades abdominal tissues (not just protruding into the abdomen).
IIIA	One site
IIIB	> one site
IIIC	Metastasis to pelvic and/or para-aortic lymph nodes
IV	Tumor invades bladder and/or rectum and/or distant metastasis
IVA	Tumor invades bladder and/or rectum
IVB	Distant metastasis
* Two different substaging for LMS / ESS & adenosarcomas	

3. Adjuvante radiotherapie en chemotherapie**Adjuvante radiotherapie bij uterusarcomen**

Er zijn weinig gerandomiseerde studies naar de rol van adjuvante radiotherapie bij uterusarcomen. Naast meerdere retrospectieve studies (zie o.a. de SEER database, Clayton Smith ⁵) is de beste informatie over de rol van radiotherapie afkomstig uit de EORTC 55874 studie, die recent is gepubliceerd ¹⁹. In deze studie werden 224 patiënten met uterus sarcoom stadium I en II (elk type) na chirurgie (TAH-BSO met in 30% lymfadenectomie) gerandomiseerd tussen postoperatieve radiotherapie (RT) of controle. RT gaf (net als bij de epitheliale tumoren) een significante vermindering van de kans op recidief in het bekken (5-jaar bekkenrecidief 22% met RT versus 40% in de controle group, p=0.004), echter zonder verschil in overleving (5-jaars overleving 58% en 56%, p=0.92). Deze trial toonde het belang van gedifferentieerde behandeling van de verschillende typen sarcomen. Terwijl RT bij carcinosarcomen de kans op bekkenrecidief significant verminderde (24 vs 47%), was er voor leiomyosarcomen geen voordeel van RT (20 vs 24%), en was er bij LMS een hogere kans op metastasering op afstand. Er waren te weinig endometrium stroma sarcomen geïncludeerd om specifieke aanbevelingen te doen.

Adjuvante chemotherapie bij carcinosarcomen

Adjuvante chemotherapie is vooral onderzocht bij carcinosarcomen, in verband met het risico op metastasen op afstand. Een gerandomiseerde studie met doxorubicine monotherapie toonde geen winst ¹⁶. De GOG heeft een gerandomiseerde studie gepubliceerd waarin voor 232 patiënten met stadium I-IV (45% stadium III) carcinosarcoom werd gerandomiseerd tussen chemotherapie (cisplatinum, ifosfamide en mesna, 3 kuren) of totale buikbestraling (30 Gy abdomen, 50 Gy bekken) ²⁶. Na chemotherapie waren er (niet-significant) minder recidieven (52 vs 58% p = ns), en de 5-jaars overleving was (niet-significant) verbeterd (47% vs 34%, p=0.08). Er waren meer vaginale recidieven na chemotherapie.

In een retrospectieve studie ¹⁴ bij 49 patiënten met stadium I-IV carcinosarcoom was de overleving na chemotherapie (meest carboplatin en paclitaxel) met of zonder RT (niet-significant) beter dan na RT alleen (3-jaar OS 66% vs 34%, p=0.15). Een andere retrospectieve studie ¹⁵ bij 49 patiënten suggereerde dat combinatie van RT en chemotherapie (sequentieel) meer effectief is dan CT of RT alleen. Een prospectieve GOG studie met adjuvant ifosfamide en cisplatin (zonder RT) bij 65 patiënten met stadium I en II carcinosarcoom toonde dat de combinatie tolerabel was, maar impact op PFS (69%) en OS (82% na 2 jaar) bleef onduidelijk gezien ontbreken van controles, en bekkenrecidief bleef een probleem ²⁴.

Studies naar chemotherapie voor lokaal uitgebreide ziekte (gevorderde stadia of recidief) toonden slechts 18% respons op paclitaxel monotherapie ⁶. Een EORTC fase II studie toonde dat bij carcinosarcoom combinatietherapie (cisplatin, doxorubicine en ifosfamide) effectiever was met 56% responders, echter met aanzienlijke toxiciteit ²⁰. Een gerandomiseerde studie van de GOG vergeleek ifosfamide monotherapie met ifosfamide en paclitaxel bij 179 patiënten met carcinosarcoom, waarbij de combinatie van ifosfamide en paclitaxel gunstiger was met 45% respons (versus 29%) en significant betere overleving (OS 13.5 vs 18.4

mnd, $p=0.03$), ten koste van meer neurologische toxiciteit ¹⁰. Kleinere, niet-gerandomiseerde studies met platinum-bevattende chemotherapie zonder ifosfamide, zoals carboplatin/paclitaxel, suggeren een gunstiger toxiciteitsprofiel bij ongeveer gelijkblijvende effectiviteit ^{25 23 14}.

Combinatietherapie met platinum-bevattende chemotherapie en RT

Combinatietherapie met platinum-bevattende chemotherapie en RT lijkt in fase II studies het meest effectief ^{13 17 14 15}, doch gerandomiseerd onderzoek ontbreekt. Gezien de schaarse data en zeldzame tumor chemotherapie bij voorkeur in trialverband.

4. Postoperatieve radiotherapie

Postoperatieve radiotherapie voor stadia I en II

Postoperatieve radiotherapie voor stadia I en II zal bestaan uit uitwendige radiotherapie, op indicatie met een 'boost' (uitwendig of door middel van inwendige radiotherapie (vaginale brachytherapie). Het doelgebied (CTV) voor uitwendige radiotherapie omvat de vaginatopregio (proximale ½ vagina), de parametria, en de lymfdrainage stations in het kleine bekken, dat wil zeggen langs de iliaca interna, proximale iliaca externa en distale iliaca communis tot en met niveau S1. Indien er lymfkliermetastasen zijn ter plaatse van het iliaca externa of interna gebied wordt het iliaca communis traject tot en met de aortabifurcatie in het doelgebied opgenomen. Indien bij carcinosarcoom lymfadenectomie verricht is (complete bilaterale lymfadenectomie met representatieve sampling van alle drainagestations beiderzijds) en er geen lymfkliermetastasen zijn (pN0) kan het doelgebied naar craniaal worden beperkt (grens CTV t.h.v. onderrand SI gewrichten). Radiotherapie voor stadia III en IV individualiseren.

Bestralingstechniek

De bestralingstechniek zal bestaan uit een meervelden techniek welke de mogelijkheid biedt met name de dunne darm zoveel mogelijk af te schermen. Hierbij wordt gebruik gemaakt van 3-dimensionale conformatie radiotherapie of intensiteitsgemoduleerde radiotherapie (IMRT) door middel van CT-planning. De dosis is 45-50 Gy; deze wordt in de regel in 23-28 bestralingsfracties van 1.8-2.0 Gy gegeven. Extra radiotherapie ('boost') dient overwogen te worden bij krap radicale chirurgie of irradiabiliteit. Hierbij uitwendige boost door middel van CT-planning tot een dosis van 60 (microscopisch) tot 66 Gy (macroscopisch). Bij irradiabiliteit of krappe radicaliteit t.p.v. de vaginatop zal de boost doorgaans door middel van brachytherapie worden gegeven.

Vaginale brachytherapie

Bij een boost door middel van vaginale brachytherapie wordt gebruik gemaakt van applicatoren die in de vagina worden aangebracht (vaginaal cilinder of vaginale ovoiden). In deze applicatoren wordt met behulp van afterloading apparatuur een bestralingsbron met hoge of 'gepuleerde' doseringsnelheid (High Dose Rate HDR, of Pulsed dose rate, PDR) op de plaats gebracht waar de dosis moet worden toegediend (vaginatop). Door de fysische eigenschappen van deze bron is een relatief hoge dosis in de vagina af te geven zonder een hoge belasting van de gezonde weefsels. Afhankelijk van de indicatie en de gebruikte techniek wordt de brachytherapie in een of meerdere sessies gegeven. Dosis equivalent 14 Gy op 5 mm van de vaginale mucosa (voor cumulative EDQ2 van 60 Gy op 5 mm). Bijvoorbeeld HDR 10 Gy in 2 fracties, interval tenminste 3 dagen; of 8.5 Gy in 1 fractie.

5. Chemotherapie voor lokaal uitgebreide ziekte

Studies naar chemotherapie voor lokaal uitgebreide ziekte (gevorderde stadia of recidief) toonden slechts 18% respons op paclitaxel monotherapie (Curtin). Een EORTC studie toonde dat **bij carcinosarcoom** combinatietherapie (cisplatin, doxorubicine and ifosfamide) effectiever was met 56% responders, echter met aanzienlijke toxiciteit ²⁰. Een gerandomiseerde studie van de GOG vergeleek ifosfamide monotherapie met ifosfamide en paclitaxel bij 179 patienten met carcinosarcoom, waarbij de combinatie van ifosfamide en paclitaxel gunstiger was met 45% respons (versus 29%) en significant betere overleving (OS 13.5 vs 18.4 mnd, $p=0.03$), ten koste van meer neurologische toxiciteit (Homesley 2007). Kleinere, niet-gerandomiseerde studies met platinum-bevattende chemotherapie zonder ifosfamide (zoals carboplatin en paclitaxel) suggeren een gunstiger toxiciteitsprofiel bij ongeveer gelijkblijvende effectiviteit (Toyoshima, Sartori 1997, Makker 2008).

Combinatietherapie met platinum-bevattende chemotherapie en RT lijkt in fase II studies bij carcinosarcoom het meest effectief (Manolitsas, Pautier, Makker, Menczer), doch gerandomiseerd onderzoek ontbreekt; conform aan lokaal uitgebreide ziekte kan dit ook voor lokaal recidief overwogen worden.

6. Commissie

Commissieleden WOG Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie

Voorzitter:

W.J. van Driel, gynaecologisch oncoloog

Leden:

M.E.L. van der Burg, internist-oncoloog

C.L. Creutzberg, radiotherapeut-oncoloog

W.J. van Driel, gynaecologisch 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, hoogleraar

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

