

# ONCOLOGISCH HANDBOEK UZ GENT

## PELVIENE ONCOLOGIE

### DEEL 3 – HOOFDSTUK 9B

---

KANKERCENTRUM



# INHOUD

1. SAMENSTELLING TUMORWERKGROEP PELVIENE ONCOLOGIE .....	4
2. CERVIXCARCINOOM .....	6
2.1 Histopathologische subtypes .....	6
2.2 Staging .....	6
2.3 Pretherapeutische onderzoeken .....	7
2.4 Behandeling .....	7
2.4.1 Carcinoma in situ: .....	7
2.4.2 Invasief cervixcarcinoma: .....	7
2.5 Follow-up na behandeling .....	9
3. OVARIUMCARCINOOM .....	10
3.1 Epidemiologie .....	10
3.2 Classificatie van ovariële tumoren op basis van histologie (WHO 2014) .....	10
3.2.1 Epitheliale ovariële tumoren (90%) .....	10
3.2.2 Niet-epitheliale tumoren (10%) .....	10
3.3 Classificatie van ovariële tumoren op basis van type .....	10
3.3.1 Type 1 .....	10
3.3.2 Type 2 .....	11
3.4 Uitwerking bij vermoeden ovariumcarcinoma .....	11
3.5 Staging (Figo 2014) .....	11
3.6 Therapie .....	12
3.6.1 Epitheliale tumoren .....	12
4. VULVATUMOREN .....	17
4.1 Epidemiologie .....	17
4.2 Symptomen .....	17
4.3 Diagnose en verwijzing .....	17
4.4 Histologische indeling van vulvaletsels .....	17
4.4.1 Premaligne letsels .....	17
4.4.2 Invasief carcinoma .....	18
4.5 Maligne melanoma .....	19
4.6 Pre-operatieve onderzoeken .....	19

4.7	Staging.....	20
4.8	Therapie.....	21
4.8.1	Premaligne letsels: .....	21
4.8.2	Stadium IA: .....	21
4.8.3	Stadium IB tem III: .....	21
4.8.4	Stadium IVA:.....	21
	Brede lokale excisie met gerichte aanpak van de lies.....	21
	Indien niet operabel: definitieve versus neo-adjuvante chemoradiotherapie (met dose escalation en voorkeur voor cisplatinum) te overwegen .....	22
4.8.5	Stadium IVB:.....	22
4.9	Gerichte aanpak van de lies .....	23
4.9.1	Indicaties sentinelklierprocedure (SLNB): .....	23
4.9.2	Indicaties inguinofemorale lymfadenectomie (IFL):.....	23
4.9.3	Sentinelklierprocedure (SLNB): .....	23
4.9.4	Inguinofemorale lymfadenectomie (IFL) uni- versus bilateraal: .....	23
4.9.5	Flowchart gerichte aanpak van de lies .....	24
4.10	Nabehandeling.....	24
4.10.1	Lokaal .....	24
4.10.2	Adjuvante (chemo)radiotherapie .....	24
4.11	Follow-up .....	25
4.11.1	Premaligne letsels .....	25
4.11.2	Invasieve letsels .....	25
4.12	Behandeling bij herval .....	26
4.12.1	Lokaal herval .....	26
4.12.2	Regionaal herval.....	26
4.12.3	Herval op afstand.....	26

# 1. SAMENSTELLING TUMORWERK GROEP PELVIENE ONCOLOGIE

Het oncologisch handboek werd enkel ontwikkeld voor gebruik binnen het UZ Gent. Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het Kankercentrum UZ Gent. Het UZ Gent kan op geen enkele wijze verantwoordelijke worden gesteld bij gebruik van het oncologisch handboek buiten het UZ Gent

## MULTIDISCIPLINAIRE WERKGROEP GYNAECOLOGISCHE PELVIENE ONCOLOGIE (GYPON)

### **Coördinerend verpleegkundig consulenten:**

Annelies Moreels

(tel. 09/332.09 97)

Wendy Van De Sompel

(tel. 09/332.11 87)

### **Verpleegkundig Specialist:**

Do Dockers

### **Gynaecologie**

Prof. Dr. Philippe Tummers (09/332 0338)

Dr. Rawand Salihi

Prof. dr. Amin Makar

Dr. Menekse Göker

### **Medische oncologie**

Prof. Dr. Hannelore Denys (09/3322691)

Dr. Eline Naert

### **Radiotherapie-Oncologie**

Prof. Dr. Katrien Vandecasteele (09/3325974)

Prof. Dr. Marc van Eijkeren

Annick Van Greveling (verpleegkundig consulent)

### **Uro-Genitale Radiologie**

Prof. Dr. Pieter De Visschere

Dr. Sigi Hendrickx

Prof. Dr. Geert Villeirs

**Nucleaire Geneeskunde**

Dr. Donatienne Van Weehaeghe

**Pathologie**

Prof. Dr. Koen Van de Vijver

Prof. Dr. Jo Van Dorpe

**Gastro-intestinale Heelkunde**

Prof. Dr. Gabrielle Van Ramshorst

Prof. Dr. Wim Ceelen

Prof. Dr. Wouter Willaert

**Onco-psychologen**

Nathalie Vandecasteele (09/3326443)

Esther Van De Velde (09/3320291)

**Geriatrisch Liaison:**

Erika Floré

**Sociale Dienst:**

Louise Vande Kerckhove (09/3325753)

## 2. CERVIXCARCINOOM

### 2.1 Histopathologische subtypes

- Squameuze tumoren en precursoren (75-80%).
- Glandulaire tumoren en precursoren (10-15%).
- Andere epitheliale tumoren (<5%).

### 2.2 Staging

De FIGO staging houdt in principe geen rekening met radiologische of postoperatieve pathologische bevindingen. Het is een klinische staging en is enkel gebaseerd op bevindingen bij klinisch-gynaecologisch onderzoek, liefst onder narcose, en bevindingen van bijkomende onderzoeken: colposcopie, endocervicale curettage, cystoscopie, rectoscopie, IVP en RX thorax.

#### **STADIUM 0:**

Carcinoma in situ.

#### **STADIUM I:**

Carcinoma beperkt tot de cervix uteri (latere uitbreiding tot cavum uteri verandert de staging niet).

- IA: invasief carcinoom, gediagnostiseerd enkel d.m.v. microscopisch onderzoek. De diepte van de stromale invasie is max. 5mm vanaf de basale membraan en met een maximale diameter van 7mm.
- IA1: stromainvasie < 3mm, maximale diameter 7mm
- IA2: stromainvasie 3-5mm, maximale diameter 7mm
- IB: macroscopisch zichtbare tumoren t.h.v. de cervix of microscopische tumoren die groter zijn dan stadium IA
- IB1: het letsel is < 4cm
- IB2: het letsel is > 4cm

#### **STADIUM II:**

Letsels die buiten de cervix uitbreiden doch niet doorgroeien naar de bekkenwand. Het carcinoom groeit door tot in de vagina doch blijft beperkt tot het bovenste 1/3 van de vagina.

- IIA: geen duidelijke doorgroei naar parametrium
- IIB: doorgroei naar parametrium

#### **STADIUM III:**

Tumordoorgroei naar de bekkenwand. De tumor neemt eventueel het onderste 1/3 van de vagina in. Alle gevallen met hydronefrose tenzij door andere gedocumenteerde oorzaak.

- IIIA: geen doorgroei tot bekkenwand, doch doorgroei tot onderste 1/3 van de vagina
- IIIB: doorgroei tot bekkenwand of hydronefrose of niet functionele nier

#### **STADIUM IV:**

Carcinoma groeit buiten het kleine bekken of breidt zicht uit tot in de blaas of rectummucosa.

- IVA: doorgroei naar naburige organen
- IVB: metastasen op afstand

Alhoewel deze FIGO staging (daterend uit 1958) in essentie op morfologie gebaseerd is, houdt ze geen rekening met de mogelijkheden die beeldvorming heden ten dage biedt voor lokale staging en detectie van metastasen.

Vasthouden aan dit systeem betekent dat er enkel een ruwe patiëntenstratificatie kan gebeuren naar chirurgie versus chemoradiotherapie.

De voordelen van een moderne radiologische staging zijn duidelijk: accuratere pre-operatieve evaluatie met MRI/PET-CT geeft betere schatting van het tumorvolume, identificatie van "high risk" lymfeklieren (ook buiten de klassieke lymfadenectomieketens), ... Dat leidt onvermijdelijk tot een betere therapeutische patiëntenstratificatie.

Daarom wordt voor therapiekeuze naast de FIGO staging ook radiologische en pathologische bevindingen gebruikt.

## 2.3 Pretherapeutische onderzoeken

Bij klinisch waarneembare tumoren wordt steeds een pre-operatieve staging verricht bestaande uit:

- Biopsname van de tumor en verdacht letsel op afstand indien vermoeden van stadium IVB.
- Labo: biochemie, PBO, SCCAg bij spinocellulair carcinoma.
- Gynaecologisch onderzoek, bij voorkeur onder narcose
- Cystoscopie bij vermoeden van blaasinvasie
- Rectoscopie bij vermoeden van rectale invasie
- <sup>18</sup>FDG-PETCT, bij voorkeur reeds in bestralingshouding
- NMR klein bekken, bij voorkeur reeds in bestralingshouding.

## 2.4 Behandeling

### 2.4.1 Carcinoma in situ:

- Kinderwens: conisatie (tumorvrije resectieranden zijn zeer belangrijk).
- Geen kinderwens: hysterectomie.

### 2.4.2 Invasief cervixcarcinoma:

#### **Stadium IA1: (risico LN metastasen: < 3%)**

- Kinderwens: Conisatie is voldoende als:
  - o tumorvrije resectieranden (R0)
  - o geen lymfo-vasculaire invasie
  - o negatieve endocervicale curettage
- Geen kinderwens of R1 resectie:
  - o Hysterectomie (geen lymfadenectomie)

#### **Stadium IA2: (risico LN metastasen: 5-6%; recidief risico: 3%)**

- Kinderwens: Conisatie met pelviene lymfadenectomie is voldoende als:
  - o tumorvrije resectieranden (R0).
  - o geen lymfo-vasculaire invasie.
  - o negatieve endocervicale curettage.
- Geen kinderwens of R1 resectie: Hysterectomie (geen lymfadenectomie).

*Indien eventuele pre-operatieve staging aantoont dat postoperatief adjuvante behandeling nodig zal zijn kan na multidisciplinair overleg beslist worden de behandeling conform de primair niet-operabele tumoren uit te voeren.*

**Stadium IB1 en IIA < 4 cm (non-bulky):**

- Heelkunde
  - o Wertheim operatie  
Resectie van uterus + bovenste 2cm van vagina + beide parametria. Pelviene lymfadenectomie, > 12 lymfeklieren nodig!  
Para-aortische lymfadenectomie enkel bij pelviene kliermetastasen vastgesteld tijdens de operatie.
  - o Fertiliteitssparende chirurgie bij cervix carcinoom IB1  
Radicaal vaginale trachelectomie met plaatsen van cerclage  
indien patiënt voldoet aan volgende criteria:  
<40 jaar, tumor grootte <2 cm en spinocellulair carcinoom  
Lymfadenectomie  
Opmerking: Chemotherapie is experimenteel.
- Adjuvante therapie
  - o Adjuvante radiotherapie indien aanwezigheid van 2 van 3 volgende risicofactoren:
    - invasie cervixstroma > 1/3
    - Lymfovasculaire invasie
    - tumor > 4 cm

Het toedienen van concomittante chemotherapie kan overwogen worden bij aanwezigheid van slechte prognostische factoren (bv. adenocarcinoma).

- o Adjuvante chemoradiotherapie indien aanwezigheid van positieve resectiemarges, aangetaste lymfeklieren of aantasting parametria op pathologie.
  - Chemotherapie = Cisplatinum 40 mg/m<sup>2</sup> wekelijks.
  - Radiotherapie: 45 Gy, 1.8 Gy per fractie d.m.v. intensiteitsgemoduleerde (boog)therapie. + brachytherapeutische boost (behalve bij figo IB1 met vrije resectiemarges).

*Indien pre-operatieve staging aantoont dat postoperatief adjuvante behandeling nodig zal zijn kan na multidisciplinair overleg beslist worden de behandeling conform de primair niet-operabele tumoren uit te voeren.*

**Stadium IB2, IIA > 4cm en IIB-IVa = Primair niet operabele tumoren**

Chemoradiotherapie gevolgd door heelkunde of brachytherapeutische boost:

- Chemotherapie = Cisplatinum 40 mg/m<sup>2</sup> wekelijks.
- Radiotherapie: 45 Gy, 1.8 Gy per fractie d.m.v. intensiteitsgemoduleerde (boog)therapie met een simultaan geïntegreerde boost ter hoogte van de tumor van 62Gy (in 25 fracties) en 60 Gy ter hoogte van eventuele aangetaste lymfeklieren.
- Brachytherapie: indien geen heelkunde wordt toegepast of indien positieve sneeranden na heelkunde.

Deelname aan studie wordt ten sterkste aangeraden.



### **Stadium IVB op basis van para-aortische of inguinale lymfeklieren**

Bij deze patienten wordt bij multidisciplinair overleg steeds de mogelijkheid van een agressieve, in opzet curatieve behandeling dmv chemoradiotherapie gevolgd door heekunde of brachytherapie bediscussieerd. Indien dit niet mogelijk is worden zij behandeld conform 'Stadium IVB /recurrent / persisterend cervixcarcinoma'.

### **Stadium IVB met een unieke metastase**

Bij deze patienten wordt na diagnose van metastasering bij multidisciplinair overleg steeds de mogelijkheid van een agressieve, in opzet curatieve behandeling dmv chemoradiotherapie gevolgd door heekunde of brachytherapie bediscussieerd. Indien de metastase niet werd verwijderd bij diagnosestelling wordt deze na of voorafgaand aan de chemoradiotherapeutische behandeling verwijderd of behandeld met SBRT.

Indien dit niet mogelijk is worden zij behandeld conform 'Stadium IVB /recurrent / persisterend cervixcarcinoma'.

### **Stadium IVB / recurrent / persisterend cervixcarcinoma**

Vaak wordt bij deze groep patiënten palliatieve chemotherapie (vaak cisplatinum in combinatie met paclitaxel) al dan niet gecombineerd met bevacizumab toegediend. Contra-indicaties voor bevacizumab zijn voorgaande thrombo-embolisch events en ongecontroleerde hypertensie.

Lokale radiotherapie kan een optie zijn voor symptoomcontrole (bloeding, pijn...)

Op multidisciplinair overleg dient een agressiever beleid besproken te worden bij:

- Oligometastasen: indien mogelijk zal een resectie of SBRT van deze letsels worden uitgevoerd, zeker bij een lang therapievrij interval.
- Operabel pelvien recidief: indien mogelijkheid zal heekunde (exenteratie) met curatieve opzet al dan niet gevolgd of voorafgegaan door chemo- en/of radiotherapie worden toegepast.
- Inoperabel pelvien recidief bij radiotherapie-naïeve patiënt: indien mogelijk zal chemoradiotherapie (al dan niet gevolgd door heekunde of brachytherapeutische boost) worden toegepast.

Deelname aan studie wordt ook in deze groep ten sterkste aangeraden.

## **2.5 Follow-up na behandeling**

- Controle om de 3 maanden gedurende de eerste 2 jaar en om de 6 maanden gedurende jaar 3 tem. 5, daarna jaarlijks. Deze controles gebeuren bij voorkeur op de gemeenschappelijke consultatie, zoniet wordt best een alternerend schema opgesteld. Bij elke controle moet ook een nauwgezette rapportering van de toxiciteit gebeuren.
- Bepaling van de tumormarkers indien initieel verhoogd
- Voorgestelde beeldvorming:
  - o NMR en/of PET-CT om de 6 maand gedurende de eerste 2 jaar, daarna jaarlijks t/m jaar 5.
  - o Uiteraard wordt van dit schema afgeweken bij abnormale bevindingen (klinisch onderzoek), klachten of stijgende tumor markers.

## 3. OVARIUMCARCINOOM

### 3.1 Epidemiologie

België 14.9/100.000

### 3.2 Classificatie van ovariële tumoren op basis van histologie (WHO 2014)

#### 3.2.1 Epitheliale ovariële tumoren (90%)

- Sereuze tumoren (80%)
  - o Laaggradig (10%)
  - o Hooggradig (90%)
- Mucineuze tumoren.
- Endometroid tumoren (10%)
- Clear cell (mesonephroid) tumoren (5%)
- Brenner (transitioneel cel) tumoren.
- Mixed epitheliale tumoren.
- Ongedifferentieerde carcinoma.

#### 3.2.2 Niet-epitheliale tumoren (10%)

##### 1) Kiemceltumoren

Bv teratoma

- 60% van ovariële tumoren bij kinderen en adolescenten
- Peak incidentie 18 jaar
- 30% zijn maligne, asymptomatische massa, buikpijn: torsie, intra-abdominale bloeding
- onderverdeling

##### 2) Sex cord-stromal tumours

Bv granulosaacetumoren, Sertoli-Leydigceltumoren

Volwassenen

### 3.3 Classificatie van ovariële tumoren op basis van type

#### 3.3.1 Type 1

- laaggradig en indolent
- typisch: mutaties in K-RAS, BRAF, ERBB2, PTEN, PIK3CA en ARID1A
- genetisch stabiel

### 3.3.2 Type 2

- hooggradig en aggressief
- typisch: p53 mutaties

## 3.4 Uitwerking bij vermoeden ovariumcarcinoma

- CA 125 (in 85 % gestegen bij gevorderde ziekte)
- hCG,  $\alpha$ -FP, LDH, inhibine B bij vermoeden subtype niet-epitheliale tumor
- Transvaginale echo
- CT abdomen (en thorax indien suggestief voor maligniteit)
- Primaire chirurgie als voornaamste middel van anatomopathologisch bewijs van maligniteit. Indien onmogelijk, CT-geleide biopsie of diagnostische laparoscopie.
- Familiale anamnese naar zowel ovarium- als borstkanker, gastro-intestinale tumoren
- Altijd genetisch nazicht (muv mucineuze tumoren) om zowel germline als tumorale BRCA 1/2 mutatie na te gaan.

## 3.5 Staging (Figo 2014)

Staging van een ovariumcarcinoom is een chirurgische en pathologische staging, d.w.z. is gebaseerd op bevindingen bij chirurgie en pathologisch onderzoek.

### **STADIUM I: Tumor is gelokaliseerd in één of beide ovaria**

- A: In één ovarium, intact kapsel, geen tumor op oppervlak, negatieve spoeling
- B: In beide ovaria met zelfde kenmerken als IA
- C:
  - o C1: spilling tijdens chirurgie
  - o C2: kapselruptuur voor heelkunde of tumor op oppervlak
  - o C3: maligne cellen in het cytologisch onderzocht abdominaal vocht of spoelvocht

### **STADIUM II: Spreiding in het kleine bekken of primair peritoneale kanker**

- A: Uitbreiding en/of implant t.h.v. uterus en/of tubae
- B: Uitbreiding naar andere bekkenorganen intraperitoneaal

### **STADIUM III: Cytologisch of histologisch bewezen uitbreiding in bovenbuik en/of retroperitoneale lymfeklieren**

- A: Positieve retroperitoneale lymfeklieren en/of microscopische spreiding t.h.v. bovenbuik
  - o A1: enkel positieve retroperitoneale lymfeklieren
    - (i): metastase  $\leq$  10 mm
    - (ii): metastase  $>$  10 mm
  - o A2: microscopisch spreiding buiten het bekken met/zonder positieve retroperitoneale lymfeklieren
- B: Macroscopische peritoneale spreiding buiten het bekken  $\leq$  2 cm diameter met/zonder positieve retroperitoneale lymfeklieren, inclusief uitbreiding in lever- of miltkapsel
- C: Macroscopische peritoneale spreiding buiten het bekken  $>$  2 cm met/zonder positieve retroperitoneale lymfeklieren, inclusief uitbreiding in lever- of miltkapsel

## **STADIUM IV: metastasen op afstand exclusief peritoneale metastasering**

- A: Pleuravocht met bewijs van maligne cellen bij cytologisch onderzoek
- B: Metastasen t.h.v. lever en/of milt of andere extra-abdominale organen inclusief inguinale lymfeklieren en extra-abdominale lymfeklieren

## 3.6 Therapie

### 3.6.1 Epitheliale tumoren

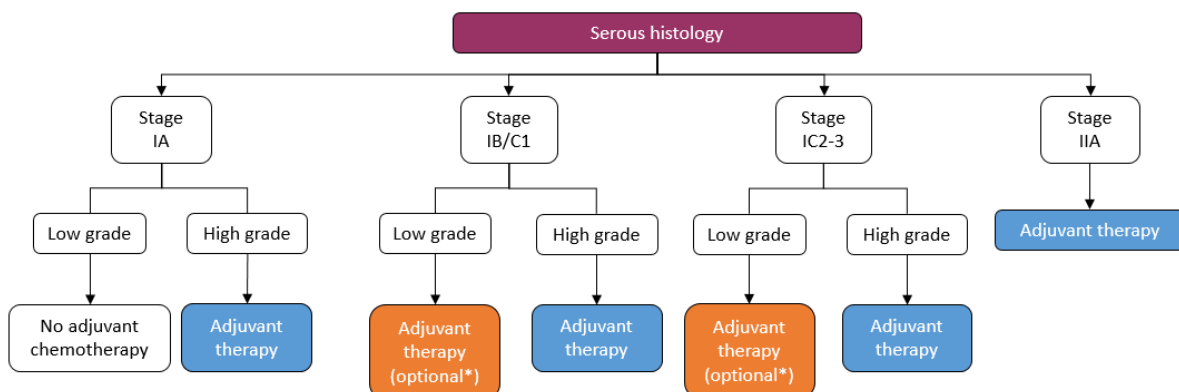
#### 1) Stadium I ovarium carcinoma

##### a) Chirurgie

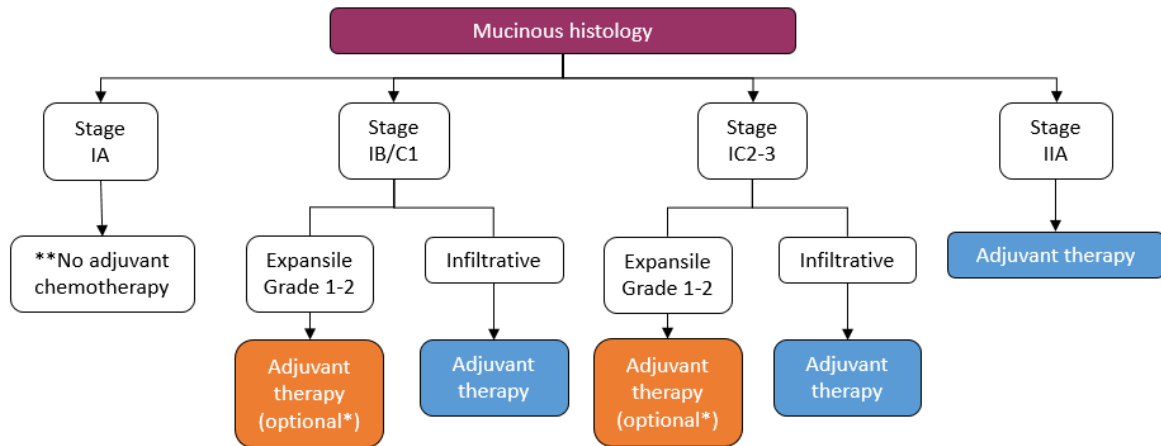
- Standaard: Totale abdominale hysterectomie met bilaterale salpingo-oöphorectomie en omentectomie. Appendectomie indien mucineus type.
- Pelviene en para-aortale lymfeklierdissectie tot aan de Vv. Renales enkel bij CT-grafisch verdachte klieren pre-operatief of peroperatief vaststellen van verdachte (bulky) lymfeklieren
- Borderline tumoren en graad I tumoren komen vaak voor bij jongere patiënten. Bij kinderwens kan conservatieve chirurgie toegepast worden mits correcte staging.

##### b) Nabehandeling (adjuvant)

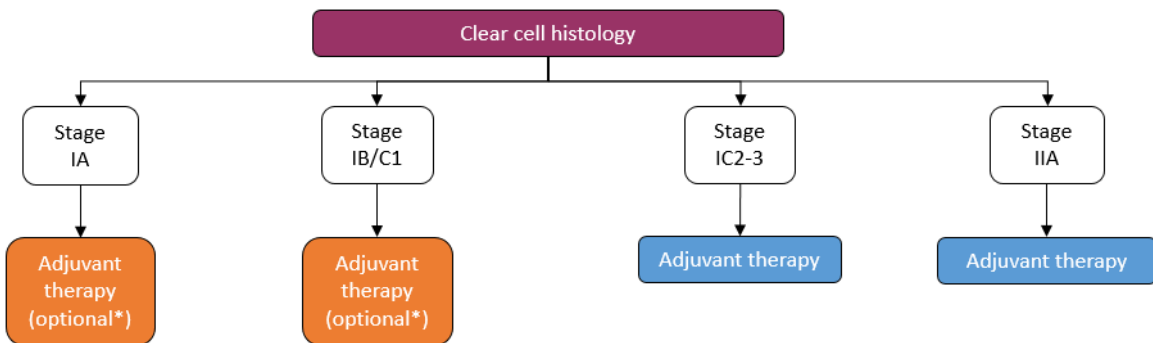
ESMO-ESGO indicaties voor adjuvante therapie bij ovariumcarcinoom op basis van histologie:



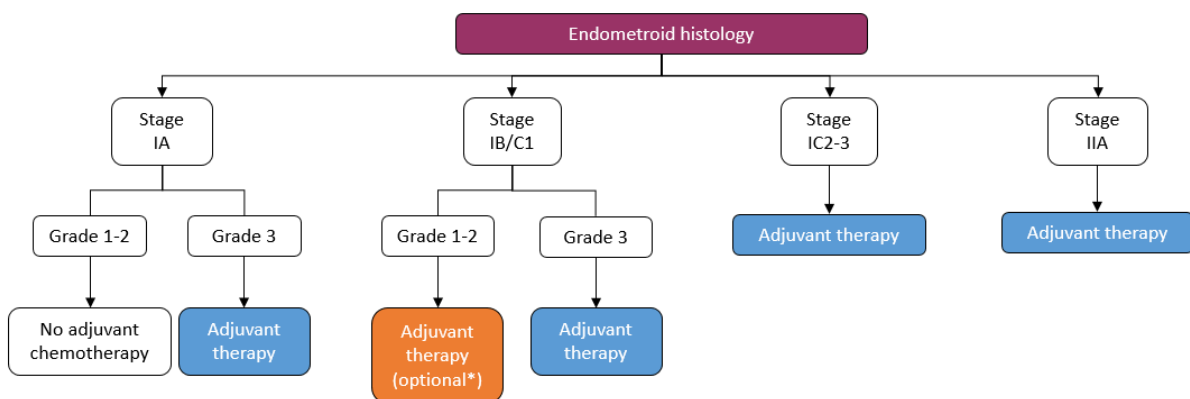
\*Considered no adjuvant chemotherapy only for patients with complete surgical staging



\*Considered no adjuvant chemotherapy only for patients with complete surgical staging  
 \*\*Optional chemotherapy for stage IA mucinous infiltrative invasion



\*Considered no adjuvant chemotherapy only for patients with complete surgical staging



\*Considered no adjuvant chemotherapy only for patients with complete surgical staging

### c) Follow-up

- Klinisch-gynecologisch onderzoek (inclusief echografie)

- CA 125
  - CT scan bij:
    - o abnormale bevindingen
    - o verhoogde waarde van CA 125 (2 metingen met minimum 1 week tussen)
- Cave verhoogde CA125 waarden ≠ noodzaak tot behandeling

## 2) Geavanceerd ovariumcarcinoom Stadium II-IV

Voorkeur gaat naar primaire debulking die mogelijk moet zijn bij alle patiënten met Stadium II en 60-70% van de patiënten met Stadium III.

De grootte van de residuele tumor is de belangrijkste prognostische factor voor overleving bij patiënten met Stadium III. Optimale debulking (ie geen macroscopische ziekte meer aanwezig) geeft de beste kansen voor overleving, betere levenskwaliteit en minder kans op chemotherapieresistentie.

### **Primaire debulkingchirurgie betekent een maximale tumorreductie via:**

- Hysterectomie + bilaterale salpingo-oöphorectomie (extraperitoneale weg)
- Omentectomie
- Peritoneale spoeling
- Pelviene en para-aortale lymfadenectomie tot aan de Vv. Renales bij CT-grafisch verdachte klieren pre-operatief of peroperatief vaststellen van verdachte (bulky) lymfeklieren
- bij een uitgebreid metastatisch proces in sommige gevallen:
  - o + resectie bekkenperitoneum (extraperitoneale dissectie)
  - o + darmresectie: rectosigmoid en/of terminaal ileum
  - o + stripping van het diafragma
  - o + appendectomie bij mucineuse tumoren

Indien bij uitgebreide tumoren optimale debulking niet mogelijk is, is neo-adjuvante chemotherapie op basis van carboplatinum en paclitaxel aangewezen. Na 3 cycli zal dan een evaluatie uitgevoerd worden en bij respons komt patiënte in aanmerking voor interval debulking. Na de heelkundige ingreep wordt de chemotherapie verder afgewerkt.

### **Nabehandeling:**

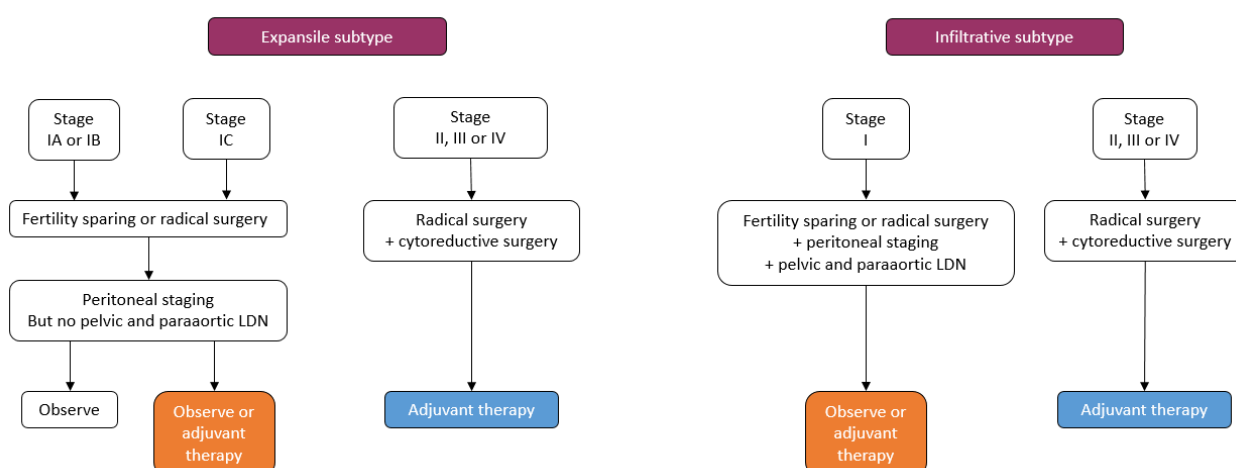
- Totaal 6 cycli carboplatinum in combinatie met paclitaxel
- Stadium IV: eventueel associëren van bevacizumab (angiogeneseremmer) met voorzien van 6 weken bevacizumabvrij interval voor en na eventuele interval debulking. Verderzetten bevacizumab na afwerken van chemotherapie tot maximum 22 cycli (= 15 maand).

### **Specifieke aanpak van mucineus ovariumcarcinoom**

Naast uitvoering klinisch-pathologische en immuno-histologische onderzoeken, diagnose van primair mucineus ovariumcarcinoom na exclusie van:

- Gastro-intestinale primaire tumor op basis van volgende onderzoeken:
  - o Colonoscopie
  - o Gastro-intestinale endoscopie (incl. endoscopische ultrasonografie)
- Cervix- of borstkanker of uteriene kanker.

Behandeling per subtype (Referentie: Morice P., Gouy S., Leary A. (2019). Mucinous Ovarian Carincoma. New England Journal of Medicine, 380:1256-1266.



### **Chemotherapie bij recidief ovariumcarcinoom:**

Belangrijk om het interval 'laatste toediening platinum tot herval' te bepalen:

**Tabel 1**

- Platinum sensitief	> 12 maand
- Platinum partieel sensitief	6 – 12 maand
- Platinum resistent	< 6 maand
- Platinum refractair	Tijdens of < 4 weken na beëindigen platinum therapie

Indien dit meer is dan 6-12 maand is nog een respons te verwachten van het gebruik van platinum. Bij platinum-refractaire en resistente patiënten zal een 2delijns chemo-therapie zonder platinum overwogen worden.

#### **Platinum sensitief herval:**

Chemotherapie onder de vorm van carboplatinum/gemcitabine in combinatie met bevacizumab, indien niet eerder toegediend, vormt een optie bij patiënten met afwezige germinale of tumorale BRCA mutatie. Indien een germinale of tumorale BRCA mutatie aanwezig is, wordt na afloop van platinumbevattende combinatietherapie gekozen voor een PARP-inhibitor als onderhouds-therapie.

Secundaire debulking is een optie indien een optimale debulking verwacht wordt. Patiëntselectie vindt plaats door gebruik te maken van de AGO-score.

#### **Platinum partieel sensitief herval:**

Vaak wordt gekozen voor pegylated liposomal doxorubicine in combinatie met trabectedine om het platinum vrij interval te vergroten.

Alternatief vormt platinumbevattende combinatietherapie.

#### **Platinum resistent en refractair herval:**

Vaak wordt voor chemotherapie onder de vorm van paclitaxel, gemcitabine, topotecan of pegylated liposomal doxorubicine in monotherapie gekozen. Bevacizumab kan gecombineerd worden indien dit nog niet eerder toegediend werd, het om een platinum resistent herval gaat en de patiënte maximum 2 voorgaande lijnen chemotherapie kreeg.

Indien patiënte in aanmerking komt voor een klinische studie, zal zij hier steeds over geïnformeerd worden. Bij klachten kan een gerichte radiotherapeutische behandeling geïndiceerd zijn.

### **3) *Follow-up ovarium carcinoom na behandeling***

- Klinisch-gynecologisch onderzoek (inclusief echografie)
- CA 125 per 3 maand
- CT scan bij
  - o abnormale bevindingen
  - o verhoogde waarde van CA 125 (2 metingen met minimum 1 week tussen)

Cave verhoogde CA125 waarden ≠ noodzaak tot behandeling



## 4. VULVATUMOREN

### 4.1 Epidemiologie

In 2018 rapporteerde het nationale kankerregister 246 nieuwe Belgische dames met een diagnose van een invasief carcinoma van de vulva. Meer dan de helft van deze patiënten was bij het toekennen van de diagnose 70 jaar of ouder.

Aanvullende gegevens uit de Amerikaanse SEER database tonen aan dat vulvacarcinoma 0,3% van alle nieuwe kankerdiagnoses omvat. Deze database bevestigt de gemiddelde leeftijd bij diagnose van ongeveer 70 jaar. Bovendien wordt er een opvallende toename aan incidentie gedurende de laatste jaren gerapporteerd, vermoedelijk te wijten aan enerzijds de vergrijzing van de bevolking en anderzijds de toename van het HPV virus en de hiermee gepaard gaande stijging van vulvacarcinoma bij jongere patiënten.

### 4.2 Symptomen

Jeuk, pijn, bloeding, leukoplakie, dyspareunie, ulceratie of bloemkoolachtig letsel.

### 4.3 Diagnose en verwijzing

Bij elke patiënte met vermoeden van vulvacarcinoma dient een biopsie te gebeuren. Bij uitgebreide letsels kan geopteerd worden om biopsie en mapping onder narcose uit te voeren (gezien meer comfort voor de patiënte). Multipale laesies dienen afzonderlijk gebiopteerd te worden met een duidelijke mapping. Excisiebiopten worden best vermeden aangezien dit verdere therapie kan bemoeilijken.

Het opstellen van een behandelingsplan voor vulvacarcinoma gaat door in een multidisciplinaire setting.

### 4.4 Histologische indeling van vulvaletsels

#### 4.4.1 Premaligne letsels

Premaligne letsels kunnen focaal, multifocaal (70%) of diffuus zijn.

Zowel de WHO 2021 (Wereldgezondheidsorganisatie) als de ICCR 2021 (International Collaboration on Cancer Reporting) gebruiken de LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) criteria uit 2012 om vulvaire intraepitheliale neoplasie (VIN) te definiëren. Er worden 3 belangrijke pathways beschreven bij het karakteriseren van een premaligne letsel thv de vulva:

- 1/ laaggradig squameuze intraepitheliale lesie (**LSIL**) (ook VIN-1 genoemd)
- 2/ hooggradig squameuze intraepitheliale lesie (**HSIL**) (ook VIN-2/-3 van het usual type (**uVIN**) genoemd)
- 3/ gedifferentieerde VIN (**dVIN**)

Daarnaast zijn er nog precursor lesies van andere origine:

4/ extramammaire ziekte van Paget (**morbus Paget**)

5/ melanoma in situ (zie ook 1.4.3.)

ad 1/ LSIL letsels zijn meestal gelimiteerd tot condylomata accuminata. Een vlakke LSIL (flat LSIL) komt zelden voor op de vulva.

ad 2/ Wanneer normaal weefsel geïnfecteerd wordt met hoog-risico HPV kan dit aanleiding geven tot een hooggradig squameuze intraepitheliale lesie (**HSIL**) of usual type VIN (**uVIN**). Deze HSIL kan op zijn beurt uitgroeien tot een plaveiselcel- (of spinocellulair) carcinoma van de vulva. Typisch voor dit subtype is de associatie met een HPV-infectie en de afwezigheid van een *TP53* mutatie. Immuunhistochemisch is een diffuus sterke “en block” aankleuring voor p16 een betrouwbare surrogaatmarker voor een hoog-risico HPV infectie.

Een HSIL evolueert minder vaak tot een invasief letsel dan een CIN (HSIL: slechts 5% progressie tot een invasief letsel indien onbehandeld). Dit impliceert dat HSIL reversibel kan zijn. HSIL wordt meer bij jongere patiënten gediagnosticeerd.

ad 3/ Gedifferentieerde VIN (**dVIN**, differentiated VIN, in oudere literatuur ook simplex VIN genoemd) is de precursor van het niet-HPV geassocieerde plaveiselcelcarcinoom van de vulva. Lichen sclerosus, maar ook lichen planus en andere chronische inflammatoire aandoeningen, kunnen (soms, maar niet noodzakelijk) aanleiding geven tot dVIN. Bij 50% van de patiënten wordt geen etiologische oorzaak gevonden. In dit subtype wordt vaak een *TP53* mutatie vastgesteld, maar recent is er ook een subgroep vastgesteld zonder *TP53* mutatie. Omdat er geen HPV infectie is, is er dus gewoonlijk geen aankleuring van p16. Dit subtype komt meer bij oudere dames voor.

ad 4/ Extramammaire ziekte van Paget bevindt zich in 65% thv de vulva en is een zeldzame aandoening. Deze intra-epitheliale neoplasie karakteriseert zich door apocriene of eccriene glandular-like kenmerken. Op basis van immunohistochemie kan onderscheid gemaakt worden tussen de vaak voorkomende primair cutane vormen en de zeldzamere secundaire non-cutane vormen (van urogenitale of colorectale origine). Primaire letsels groeien vaak traag met een indolent ziekteverloop. Desondanks kan invasie toch plaatsvinden en kan er sprake zijn van lymfekliermetastasering en hematogene verspreiding.

#### 4.4.2 Invasief carcinoma

In meer dan 90% wordt bij invasieve ziekte een plaveiselcel- (of spinocellulair) carcinoma van de vulva aangetroffen.

Er worden 2 grote groepen weerhouden:

1/ HPV negatieve:

- Oudere vrouwen
- Vaak keratiniserend
- Meestal in de buurt van squameuze hyperplasie, lichen sclerosus of gedifferentieerde VIN

- Meestal geen aangrenzend HSIL
- niet-HPV-geassocieerd

#### 2/ HPV positieve:

- Jongere vrouwen
- Vroeger klinisch stadium
- Meestal achtergrond van HSIL
- Vaak geassocieerde cervicale, vaginale en anale letsels
- HPV-geassocieerd

Zeldzamere vormen omvatten:

- Verruceus carcinoma (“giant condyloma van Buschke-Löwenstein”)
- Basocellulair carcinoma
- Carcinoma van de Bartholinklier (squameus, adenosquameus of transitioneel cell)
- Carcinoma van de urethra
- Neuro-endocrien carcinoom
- Sarcomen
- Carcinoma ontstaan uit vulvaire morbus Paget: de secundair non-cutane vorm wordt gezien als metastasen afkomstig van een onderliggende maligniteit van de gastro-intestinale tractus, de urogenitale tractus of een adenocarcinoma van ander origine.

Cave: Mammografie en gastro-intestinaal nazicht (gastro- en coloscopie) voor geassocieerde tumoren te doen!

## 4.5 Maligne melanoma

Vulvaire melanoom wordt behandeld volgens dezelfde principes als het melanoom op andere regio's van de huid met brede excisie en lymfeklierresectie indien pathologische lymfeklieren (of sentinelklierprocedure indien geen pathologische klieren)

Voor verdere adjuvante therapeutische richtlijnen (na heelkundige resectie) wordt verwezen naar het moc handboek melanoma.

## 4.6 Pre-operatieve onderzoeken

**De pre-operatieve uitwerking bevat:**

- Anamnese
- Documentatie van het klinisch onderzoek (grootte van het letsel, afstand tot middellijn/clitoris/vagina/anus/urethra, palpatie van inguinale lymfeklieren). Een tekening wordt aanbevolen.
- Evaluatie van de cervix (lage drempel voor cytologie van de cervix tenzij recent afgenomen)
- Labo + spinocellulair antigeen
- MRI enkel indien lokale uitgebreidheid moeilijk klinisch in te schatten (met inschatting al dan niet invasie urethra en anus).
- Rectoscopie en cystoscopie op indicatie

- Voorafgaand aan een sentinelklierprocedure worden aangetaste inguinale lymfeklieren uitgesloten.
  - o Wanneer klinisch bewezen FIGO IB of meer: minstens CT thorax-abdomen-bekken. PET-CT kan als alternatief overwogen worden.
  - o Echo liezen enkel als er twijfel is op CT.
- Verdachte klieren dienen aangeprikt te worden dmv fijne naald aspiratie
- Pathologierapport van de biopsie bevat minstens, het histologisch type, de invasiediepte en de aan-/afwezigheid van HPV (bepaald middels p16 immunohistochemische kleuring). Indien aanwezig in het biopt, eveneens lymfovasculaire invasie en precursor lesies.

## 4.7 Staging

Staging van vulvacarcinoma gebeurt zowel met de TNM classificatie (8th edition) als de FIGO classificatie (2021).

De FIGO classificatie is gebaseerd op een chirurgische stadiëring terwijl TNM classificatie gebaseerd is op klinische en/of pathologische stadiëring.

**Tabel 1: FIGO classificatie (2021)**

I	Tumor beperkt tot de vulva en/of perineum
IA	Tumor beperkt tot vulva en/of perineum met diameter ≤ 2cm en stromale invasie ≤ 1mm zonder lymfeklieraantasting
IB	Tumor beperkt tot vulva en/of perineum met diameter > 2cm OF stromale invasie > 1mm zonder lymfeklieraantasting
II	Tumor, onbeperkt in grootte, met uitbreiding naar onderste 1/3 <sup>e</sup> urethra en/of onderste 1/3 <sup>e</sup> vagina en/of anus zonder lymfeklieraantasting
III	Tumor met uitbreiding naar aanliggende structuren van het perineum EN/OF ≥ 1 losse, niet-geülcereerde lymfeklier(en)
IIIA	Tumor, onbeperkt in grootte, met uitbreiding naar bovenste 2/3 <sup>e</sup> urethra en/of bovenste 2/3 <sup>e</sup> vagina en/of blaasmucosa en/of rectummucosa OF inguinofemorale lymfeklieraantasting ≤ 5mm
IIIB	Inguinofemorale lymfeklieraantasting > 5mm
IIIC	Extracapsulaire spreiding
IV	Tumorinvasie buiten het bekken
IVA	Tumorfixatie aan het bekken OF gefixeerde of geülcereerde inguinofemorale lymfeklieren
IVB	Metastasen op afstand

**Tabel 2: TNM classificatie (8th edition)**

<b>T – Primary tumor</b>	
T1	Tumor beperkt tot vulva en/of perineum
T1a	Tumor beperkt tot vulva en/of perineum met diameter ≤ 2cm en infiltratiediepte ≤ 1mm
T1b	Tumor beperkt tot vulva en/of perineum met diameter > 2cm OF infiltratiediepte > 1mm
T2	Tumor met uitbreiding naar onderste 1/3 <sup>e</sup> urethra en/of onderste 1/3 <sup>e</sup> vagina en/of anus
T3	Tumor met uitbreiding naar 1 van volgende perineale structuren: bovenste 2/3 <sup>e</sup> urethra, bovenste 2/3 <sup>e</sup> vagina, blaasmucosa, rectale mucosa of fixatie aan het bekken
<b>N – Regionale lymfeklieren (= inguinefemorale lymfeklieren)</b>	
Nx	Regionale klieren kunnen niet geëvalueerd worden
N0	Geen regionale lymfekliermetastasen
N0 (i+)	Geïsoleerde tumorcellen ≤ 0,2mm
N1	Regionale lymfeklieraantasting met volgende kenmerken:
N1a	1 of 2 aangetaste lymfeklieren, elk < 5mm (inclusief micrometastasen N1mi)
N1b	1 aangetaste lymfeklier ≥ 5mm
N2	Regionale lymfeklieraantasting met volgende kenmerken:

N2a	≥ 3 aangetaste lymfeklieren, elk < 5 mm (inclusief micrometastasen N2mi)
N2b	≥ 2 aangetaste lymfeklieren ≥ 5mm
N2c	Extracapsulaire spreiding
N3	Gefixeerde of geÛlcereerde lymfeklier
<b>M- Metastasen op afstand</b>	
M0	Geen metastasen op afstand
M1	Metastasen op afstand, met inbegrip van pelviene klieren

**Tabel 3: Indeling per stadium**

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Stage</b>
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2	N0	M0	II
T1-T2	N1	M0	IIIA
T1-T2	N2a, N2b	M0	IIIB
T1-T2	N2c	M0	IIIC
T1-T2	N3	M0	IVA
T3	Any N	M0	IVA
Any T	Any N	M1	IVB

Addendum: De sentinel lymfeklier dient in slides van 2 mm verdeeld te worden en volledig te worden ingebed. Er dienen minimum 3 niveaus van elk tarafineblokje te worden nagekeken met een maximum interval van 500 micrometer tussen de niveaus. Elk niveau dient te worden nagekeken via H&E kleuring. Indien negatief, dient pancytokeratine immunohistochemie te worden uitgevoerd op minimum 1 niveau.

## 4.8 Therapie

### 4.8.1 Premaligne letsels:

- Resectie zo conservatief mogelijk aanpakken, zeker bij jonge vrouwen
- Skinning van de letsels waarbij enkel de huid wordt verwijderd zonder de subcutis, geniet de voorkeur (alternatief is laservaporisatie)

### 4.8.2 Stadium IA:

Brede lokale excisie

### 4.8.3 Stadium IB tem III:

Brede lokale excisie met gerichte aanpak van de lies ([zie 4.9](#))

### 4.8.4 Stadium IVA:

Brede lokale excisie met gerichte aanpak van de lies ([zie 4.9](#))

Indien niet operabel: definitieve versus neo-adjuvante chemoradiotherapie (met dose escalation en voorkeur voor cisplatinum) te overwegen

#### Algemene principes geldend bij stadium IA tem IVA:

- Chirurgie is de 1<sup>e</sup> keuze behandeling bij vulvacarcinoma. Hieronder wordt verstaan het verwijderen van de primaire tumor met als doel een macroscopisch tumorvrije resectiemarge rondom van minimaal 1 cm en in de diepte tot op de subcutis gelegen diafragma urogenitale. Het doel is om microscopisch minimaal 5 mm tumorvrije resectiemarge te bekomen. Zo nodig kan middels plastische chirurgie met (gesteelde) flap de ontstane wonde worden gesloten
- Een kleinere tumorvrije resectiemarge thv clitoris, urethra en anus is aanvaardbaar om de functie van deze structuren te behouden indien de tumor zich dicht bij deze middellijnstructuren bevindt
- Het afzien van heelkunde kan gebeuren wegens:
  - Een beperkte kans op regionale en lokale tumorcontrole
  - Een beperkte kans op behoud van functionaliteit van blaas, anus
  - Een groot operatief risico of risico op complicatiesVoor individuele patiënten kan op grond van deze argumenten gekozen worden voor primaire radiotherapie, al dan niet in combinatie met chemotherapie en al dan niet met vooraf geplande aanvullende chirurgie.
- Multifocaliteit: radicale excisie van elke lesie apart  
Eventueel vulvectomie indien het omgevende weefsel sterk aangetast is door vulvaire dermatose  
Bij lichenoid vulvaire huid kan overwogen worden deze mee te verwijderen samen met de vulvectomie om nieuwe letsels te voorkomen (skinning vulvectomie)

#### 4.8.5 Stadium IVB:

Standaard richtlijnen ontbreken. Er wordt aangeraden om als eerste keuze mogelijke inclusie in een clinical trial te bekijken. Verder wordt next generation sequencing alsook het bepalen van de tumor mutational burden en de MSI-status aangeraden.

Palliatieve radiotherapie kan overwogen worden. Qua chemotherapie gaat de voorkeur uit naar een combinatieschema dan wel single agent therapie.

Volgende opties zijn mogelijk:

- een combinatie van carboplatinum en paclitaxel
- een combinatie van cisplatinum en 5-FU
- een checkpoint inhibitor

Er is beperkte evidentie dat bij geselecteerde patiënten EGFR-targeted therapie werkzaam kan zijn.

## 4.9 Gerichte aanpak van de lies

### 4.9.1 Indicaties sentinelklierprocedure (SLNB):

- Unifocale tumoren EN
- < 4 cm EN
- stromale invasie > 1 mm EN
- Geen verdachte lymfeklieren bij KO en staging

Cave: Bij herhal na vorige SLNB kan een nieuwe sentinelklierprocedure overwogen worden

### 4.9.2 Indicaties inguinofemorale lymfadenectomie (IFL):

- $\geq 4$  cm OF
- Multifocale letsels OF
- Indien geen SLN gevonden wordt (ie afwezigheid van tracer-sigitaal bij SLNB) OF
- Macrometastase (> 2 mm) op SLNB (na aanpak conform GROINS V-II protocol)

### 4.9.3 Sentinelklierprocedure (SLNB):

- Dmv gebruik van radioactieve tracer (Tc99m)
- Blue dye gebruik is optioneel
- Aparte incisie naast vulvaire incisie (om de genezing te bevorderen)
- Cave:
- 1/ *Unilaterale* SLNB bij lateraal gelegen tumoren (ie > 1 cm van de middellijn)
- 2/ *Bilaterale* SLNB bij tumoren die de middellijn doorkruisen (ie tumor  $\leq$  1 cm van de middellijn)
- 3/ Het wordt ten sterkste aanbevolen deze procedure uit te voeren in een centrum waar voldoende expertise bestaat en waar de individuele behandelaar ten minste 10 procedures succesvol heeft uitgevoerd.

### 4.9.4 Inguinofemorale lymfadenectomie (IFL) uni- versus bilateraal:

- *Unilaterale* IFL bij lateraal gelegen tumoren (ie > 1cm van de middellijn)
- *Bilaterale* IFL bij tumoren die de middellijn doorkruisen (ie tumor  $\leq$  1 cm van de middellijn)

Cave:

Bij een suspecte liesklier waarbij cytologisch geen maligne cellen kunnen weerhouden worden, wordt de voorkeur gegeven aan het uitvoeren van een SLNB in combinatie met het wegnemen van de verdachte klier boven d'office IFL.

#### Praktisch:

- Aparte incisie naast vulvaire incisie (om de genezing te bevorderen)
- Resectie van lymfeklieren zowel thv oppervlakkige als diepe femorale bloedvaten
- V. Saphena blijft bij voorkeur bewaard
- Bij vaststellen verdachte lymfeklieren thv bekken: te reseceren

### 4.9.5 Flowchart gerichte aanpak van de lies

Negative SLN	→	Follow-up
SLN micromet ( $\leq 2$ mm)	→	Adjuvant (C)RT (50Gy) to groin (no IFL)
SLN macromet ( $> 2$ mm)	→	IFL

\* Each groin in which tumor cells were detected (regardless of size, including isolated tumor cells [ITC]) was regarded as a groin with metastatic disease (uit GROINS V-II trial)

## 4.10 Nabehandeling

### 4.10.1 Lokaal

Bijkomende resectie is 1<sup>e</sup> keuze indien invasief carcinoma in de snijrand aangetroffen wordt, tenzij dit ten koste gaat van anale en urethrale functionaliteit.

Bijkomende resectie dient overwogen te worden indien d-VIN/HSIL in de snijrand aangetroffen wordt.

### 4.10.2 Adjuvante (chemo)radiotherapie

Adjuvante radiotherapie gebeurt bij voorkeur d.m.v. intensiteitgemoduleerde technieken. Gebaseerd op evidentie bij andere squameuze tumoren en op de meest recente ESGO consensus guidelines wordt indien mogelijk wekelijks cisplatinum (40mg/m<sup>2</sup>) aan de behandeling toegevoegd.

#### **Indicaties radiotherapie thv de liezen:**

1/ Bij een SLNB die een lymfekliermetastase kleiner dan of gelijk aan 2 mm aantoont, wordt conform het GROINS V-II protocol een inguinofemorale en laag pelviene (tot splitsing A. Iliaca Communis) radiotherapie (50 Gy) gegeven aan die zijde van de SLNB

2/ Bij intentie tot SLNB en waarbij de SLNB niet gevonden werd en waarbij geen IFL plaatsvond, wordt een inguinofemorale en laag pelviene (tot splitsing A. Iliaca Communis) radiotherapie gegeven aan die zijde van de SLNB



Cave: uit te breiden naar bilaterale radiotherapie indien de intentie bilaterale SLNB was en de SLNB bilateraal niet gevonden werd

3/ Na IFL: indien  $\geq 1$  aangetaste klieren aan de zijde van de IFL

#### **Indicaties radiotherapie thv de vulva:**

1/ Bij invasieve ziekte in de snijrand in afwezigheid van mogelijkheid tot re-excisie

2/ Bij N+

3/ Te overwegen bij nipte (maar vrije) snijrand in afwezigheid van mogelijkheid tot re-excisie

4/ Te overwegen bij zeer uitgebreide lymfatische permeatie

Cave: Adjuvante radiotherapie thv de vulva dient zo vroeg mogelijk na de heekunde opgestart te worden met een maximum interval van 6 weken tussen heekunde en start.

## **4.11 Follow-up**

### **4.11.1 Premaligne letsels**

- De eerste 2 jaar om de 6 maand, nadien jaarlijks.
- Bij de follow-up ook steeds aandacht besteden aan de vagina en de cervix.

### **4.11.2 Invasieve letsels**

- Schema:
  - o Jaar 1-2: 3-maandelijks
  - o Jaar 3-4: halfjaarlijks
  - o Vanaf jaar 5: jaarlijks
- In geval van lichen sclerosus/planus of geassocieerde intra-epitheliale neoplasieën (HSIL) kan een frequentere follow-up noodzakelijk zijn.
- Bij elke follow-up gebeurt een onderzoek van de inguinale regio's en de vulva. Het nut van beeldvorming is niet aangetoond. Er gebeurt ook telkens een bepaling van het spinocellulair antigeen.
- Cytologie van de vulva ter hoogte van de primaire lokalisatie is aangewezen indien curatieve behandeling bij recidief mogelijk lijkt (ie indien nooit radiotherapie of jonge patiënte na radiotherapie).
- Cave: Bij voorafgaande radiotherapie: steeds expliciet op het aanvraagformulier vermelden dat het staal uit een bestraalde regio komt!
- Bij klinische of cytologische verdachte letsels: vulvoscopie met biopsie.

## 4.12 Behandeling bij herval

### 4.12.1 Lokaal herval

Brede locale excisie wordt aanbevolen.

Indien de invasiediepte > 1mm bedraagt en bij vorige heerkunde reeds SLNB dient overgeschakeld te worden naar een inguino-femorale liesklierdissectie. Bij herval na vorige SLNB kan een nieuwe sentinelklierprocedure overwogen worden

Adjuvante radiotherapie wordt aanbevolen.

### 4.12.2 Regionaal herval

Na bevestiging dat de lokalisatie van herval beperkt is tot regionale lymfeklieren op beeldvorming (<sup>18</sup>FDG-PETCT), zal wanneer operabel uitgebreide lokale heerkunde plaatsvinden. Dit wordt aangevuld met radiotherapie bij radiotherapie-naïeve patiënten, zo mogelijk gecombineerd met wekelijks cisplatinum. Bij inoperabele recidieven zal bij radiotherapie-naïeve patiënten definitieve chemoradiotherapie gestart worden.

### 4.12.3 Herval op afstand

Systemische palliatieve behandeling op maat van de patiënt ([zie stadium IVB](#))