

# CERVIXCARCINOOM

## 1. STADIUMINDELING

FIGO-staging 1995:

Stadium 0	Carcinoma in situ
Stadium I	Carcinoom strikt beperkt tot de cervix (extensie naar het corpus telt niet mee)
Stadium Ia	Preklinisch carc., diagnose enkel microscopisch gesteld. Minder dan 5 mm infiltratie, gemeten vanaf de basale membraan en minder dan 7 mm doormeter horizontaal gemeten. Vasculaire invasie sluit stadium Ia niet uit.
Stadium Ia1	Infiltratie <3 mm
Stadium Ia2	Infiltratie $\geq 3$ mm en $\leq 5$ mm
Stadium Ib	Klinisch te zien of microscopisch letsel dat groter is dan Ia carcinoom
Stadium Ib1	Klinisch zichtbare letsels $\leq 4$ cm
Stadium Ib2	Klinisch zichtbare letsels $> 4$ cm
Stadium II	Aantasting van de vagina maar niet het onderste derde of parametriaal aantasting maar niet tot de bekkenwand.
Stadium IIa	Aantasting van de vagina maar niet van de parametria.
Stadium IIb	Aantasting van de parametria maar niet tot de bekkenwand.
Stadium III	Uitbreiding tot aan de bekkenwand of hydronefrose.
Stadium IIIa	Uitbreiding tot aan het onderste 1/3 van de vagina doch niet tot aan de bekkenwand.
Stadium IIIb	Uitbreiding tot aan de bekkenwand of hydronefrose.
Stadium IV	Extensie buiten de reproductieve organen.
Stadium IVa	Aantasting van blaas- of rectummucosa.
Stadium IVb	Metastasen op afstand of ziekte buiten het kleine bekken.

## 2. HISTOLOGISCHE INDELING (WHO CLASSIFICATIE 2003)

### 1. Epitheliale tumoren:

#### 1.1 Squameuze tumoren

- spinocellulair carcinoma, NOS
  - > verhoornend (keratiniserend)
  - > niet-verhoornend
  - > basaloid
  - > verruceus
  - > wratachtig
  - > papillair
  - > lymfo-epithelioma like
  - > squamotransitioneel
- micro-invasief spinocellulair carcinoma

- squameuze intra-epitheliale neoplasie
  - > CIN III/carcinoma in situ

## 1.2 glandulaire tumoren

- adenocarcinoma
  - > mucineus adenocarcinoma
    - endocervicaal type
    - intestinaal type
    - zegelringcelcarcinooma
    - minimal deviation carcinoma
    - villoglandulair carcinoma
  - > endometroïd adenocarcinoma
  - > heldercellig adenocarcinoma
  - > sereus adenocarcinoma
  - > mesonefrisch adenocarcinoma
- beginnend invasief adenocarcinoma
- adenocarcinoma in situ

## 1.3 andere epitheliale tumoren

- adenosquameus carcinoma
  - > glassy cell variant
- adenoïd cystic carcinoma
- adenoïd basaal carcinoma
- neuro-endocriene tumoren
  - > carcinoïd
  - > atypisch carcinoïd
  - > kleincellig carcinoma
  - > grootcellig neuro-endocrien carcinoma
- ongedifferentieerd carcinoma

## 2. Mesenchymale tumoren:

- leiomyosarcoma
- endometroïd stromaal sarcoma, laaggradig
- ongedifferentieerd endocervicaal sarcoma
- sarcoma botryoides
- alveolair soft part sarcoma
- angiosarcoma
- maligne perifere nerve sheath tumour

## 3. Gemengde epitheliale en mesenchymale tumoren:

- carcinosarcoma
- adenosarcoma
- Wilms tumor

#### **4. Melanocyttaire tumoren:**

- maligne melanoma

#### **5. Andere tumoren:**

- Yolk sac tumour
- matuur cystisch teratoma

#### **6. Lymfoïde en hematopoëtische tumoren:**

- maligne lymfoma
- leukemie

#### **7. Metastasen**

### **3. ANATOMISCHE DISTRIBUTIE**

Regionale lymfeklieren:

- paracervicale klieren
- parametriale klieren
- hypogastrische (obturator) klieren
- externe iliacale klieren
- iliaca communis klieren
- presacrale klieren

## **4. INVASIEF CERVIXCARCINOOM**

### **4.1 VOORKOMEN**

In België: ongeveer 35% van de gynaecologische kankers van de tractus genitalis. De frequentie is in de verschillende landen sterk afhankelijk van de screening en de seksuele promiscuïteit. In bepaalde ontwikkelingslanden is het cervixcarcinoma de frequentste tumor bij de vrouw.

Ongeveer 1,5% van de vrouwen ontwikkelen in België een invasief cervixcarcinoma.

Gemiddelde leeftijd: 50 jaar.

### **4.2 EVOLUTIE EN METASTASERING**

Het stroma van de cervix bevat een zeer rijk lymfatisch netwerk en de lymfeklieren in het kleine bekken zijn dan ook de eerste en frequentste plaatsen waar metastasering voorkomt. In ongeveer 25% van de cervixcarcinomen stadium Ib (cfr. infra) zijn de bekkenlymfeklieren aangetast. De meest frequente localisaties van metastasering buiten het kleine bekken zijn de para-aortale lymfeklieren, het mediastinum en de supraclaviculaire klieren (meestal links).

Naarmate het cervixcarcinoma groeit, ontstaat er meestal een krater ter hoogte van de cervix (endofytisch) maar soms vormt zich ook wel eens een bloemkoolvormige tumor (exofytisch). Wanneer de tumor groeit, grijpt hij meestal over op de vagina en de parametria. Tenslotte wordt ook de blaaswand en soms ook het rectum aangetast. Later wordt ook de ureters en de bekkenwanden geïnfiltréerd met hydronefrose als gevolg.

Hematogene uitzaaiing is een laatstijdig fenomeen. De meest frequente localisaties van hematogene uitzaaiingen zijn: long, lever en abdomen. Botmetastasen zijn niet frequent.

De meest frequente doodsoorzaak bij het cervixcarcinoma blijft echter de blokkade van beide ureters met uremie als gevolg.

Recidieven treden gewoonlijk vrij snel op (75% binnen de 2 jaar).

### **4.3. VOORKOMEN VAN DE VERSCHILLENDE STADIA EN 5-JAARSOVERLEVING**

<u>Stadium</u>	<u>Voorkomen</u>	<u>5-jaarsoverleving</u>
I	40%	85%
II	30%	65%
III	25%	40%
IV	5%	10%
Totaal	100%	65%

FIGO-annula report n°22, 1996

### **4.4 PROGNOSE**

De belangrijkste prognostische parameters zijn:

- stadium
- lymfekliermetastasen (in stadium I en II)
- tumorvolume
- snijranden

- leeftijd, algemene toestand, hemoglobinegehalte
- differentiatiegraad, lymfe- of bloedvatpermeatie, DNA ploëdie en histologisch type zijn minder belangrijk

## **4.5 SYMPTOMEN**

Cervicale intra-epitheliale neoplasieën en het invasief cervixcarcinoom stadium Ia geven meestal geen symptomen. Soms ziet men in deze gevallen wel een wit verheven letseltje (leucoplakie).

Het eerste symptoom van invasief cervixcarcinoom is meestal intermenstrueel bloedverlies. Het gaat hier dikwijls om postcoïtaal bloedverlies, soms ook bloedverlies na inspanning. Soms geeft de patiënte ook aan dat ze meer witverlies heeft dan normaal. Pijn is geen vroeg symptoom van het cervixcarcinoom.

Latere symptomen van het cervixcarcinoom zijn: uitgesproken vaginale bloedingen (met eventueel anemie als gevolg), veel slechtruikend witverlies, later krijgt de patiënte ook pijn sacraal en/of hypogastrisch of nierkolieken. Bij het vergevorderd cervixcarcinoom kan de patiënte blaas) of rectale klachten (valse stoelgangsnood, rectaal bloedverlies, of hematurie) en ook lymfoedeem of trombose in één van de onderste ledematen ontwikkelen.

Tenslotte verslechtert de algemene toestand en sterft de patiënte meestal aan uremie.

## **4.6 BILAN**

Grondige anamnese inclusief familiale en persoonlijke antecedenten.

Patiënten met een invasief cervixcarcinoom dienen ingedeeld te worden volgens de FIGO-classificatie. Deze classificatie is een klinisch-radiologische classificatie. Naast het gewone speculum- en colposcopisch onderzoek dient patiënte ook vaginaal en rectaal onderzocht te worden.

Technische onderzoeken:

- klinisch onderzoek + gynaecologisch en rectaal onderzoek (steeds onder narcose - tenzij medische contra-indicatie)
- colposcopie - biopsie voor APO
- cystoscopie - eventueel rectoscopie (bij vermoeden tumorinfiltratie)
- biochemie: routine + tumormerker SCC (spino), CA 125 (adeno)
- RX thorax
- CT abdomen en bekken
- MRI bekken
- CT thorax
- facultatief PET
- OON multidisciplinair
- bij tumoren met een diameter > 4 cm zonder manifeste para-aortale aantasting op CT, kan een laparoscopische lymfkliersampling overwogen worden

## **4.7. BELEIDSLIJNEN**

### **1. Inleiding**

De hoekstenen van de behandeling van het cervixcarcinoma zijn chirurgie en radiotherapie.

Chirurgie en radiotherapie zijn even efficiënt voor vroegtijdige stadia met een gering tumorvolume. Jongere patiënten hebben voordeel aan een ingreep gezien zo de ovariële functie kan behouden worden en vaginale atrofie en stenose voorkomen wordt.

Meerdere studies tonen het negatief prognostisch effect van een groter tumorvolume aan. Om die reden kan de behandeling in elk FIGO-stadium verschillen al naargelang de tumormassa en het spreidingspatroon.

Tijdens een zwangerschap moet geen behandeling ingesteld worden voor pre-invasieve letsels van de cervix, met inbegrip van het carcinoma in situ. Een zeer minutieus colposcopisch onderzoek met gerichte biopsies, door een gynaecologisch oncoloog is ten stelligste nodig om invasieve letsels uit te sluiten.

De behandeling van een invasief cervixcarcinoom tijdens de zwangerschap hangt af van het stadium van de tumor en de zwangerschapsduur op het moment van de diagnose. Over het algemeen wordt een onmiddellijke behandeling aangeraden, aangepast aan het stadium wanneer de diagnose gesteld wordt voor de foetus matuur is; de behandeling wordt enkel uitgesteld wanneer de tumor vastgesteld wordt in het laatste trimester. Recente data suggereren dat een gewild uitstel om een betere foetale uitkomst te bekomen een zinvolle optie kan zijn bij patiënten met een stadium Ia of vroeg stadium Ib.

## **2. Stadium Ia**

De diagnose wordt meestal pas gesteld na een conisatie. Het carcinoom mag macroscopisch niet zichtbaar zijn, anders wordt de tumor geklasseerd als stadium Ib. De tumoren hebben een horizontale uitbreiding die kleiner is dan 7 mm en een infiltratiediepte kleiner dan 5 mm.

De behandeling van de tumoren in stadium Ia hangt af van de subclassificatie.

### *2.1 Stadium Ia1*

Invasief cervixcarcinoom dat minder dan 3 mm infiltreert in het stroma.

Vrije snijranden in het conisatiespecimen: de kans dat deze patiënten sterven ten gevolge van het cervixcarcinoom is ongeveer 0,25%. Metastasen in de lymfeklieren komen bij minder dan 1% van deze patiënten voor.

Daarom is een behandeling van de lymfeklieren (Wertheim-Meigs) of radiotherapeutisch niet geïndiceerd.

Geen vrije snijranden: de standaardbehandeling is een totale hysterectomie of uterovaginale curietherapie. Indien patiënte nog kinderwens en vrije snijranden heeft, kan een conisatie volstaan. Indien geen kinderwens wordt meestal toch voor alle zekerheid de voorkeur gegeven aan een totale hysterectomie (d.w.z. verwijderen van corpus en cervix uteri). Uterovaginale curietherapie (het aanbrengen van een radioactieve bron intracavitair, dit is in de cervix en ter hoogte van de fornices) is een goed alternatief voor patiënten die wegens hun algemene conditie inoperabel zijn.

### *2.2 Stadium Ia2*

Invasief cervixcarcinoom.

Wordt behandeld als cervixcarcinoom Ib.

## **3. Stadium Ib en IIa**

Deze tumoren kunnen behandeld worden met chirurgie of radiochemotherapie.

De overlevingsresultaten met beide methoden zijn gelijkaardig doch de complicaties zijn verschillend.

### 3.1 Chirurgie

De chirurgie bestaat uit een radicale (uitgebreide) hysterectomie met pelvische lymfadenectomie (Wertheim-Meigs operatie). Deze ingreep is totaal verschillend van een gewone totale hysterectomie. Bij een Wertheim-Meigs ingreep ("radicale hysterectomie") worden naast de uterus ook de ligamenta cardinalia meegenomen (eventueel tot aan de bekkenwand), circa 4 à 5 cm van de ligamenta sacro-uterina en 4 à 5 cm van de vagina (de uitgebreidheid hangt af van de grootte van de tumor). Bovendien worden alle lymfeklieren verwijderd ter hoogte van de fossa obturatoria, rond de interne en externe iliacale vaten en het distale deel van de arteria en vena iliaca communis. Een minimum van 20 lymfeklieren wordt nagestreefd. Voor het vrijmaken van de ligamenten en het medenemen van de vagina moet de ureter volledig vrijgelegd worden vanaf de kruising over de arteria iliaca communis tot aan de inmonding in de blaas. Ook blaas en rectum worden vrijgemaakt van de cervix en de vagina. De uitdrukking "radicaal" slaat dus niet op het al dan niet wegnemen van de ovaria, doch op de uitgebreidheid van de resectie van de weefsels rond de uterus. Het wegnemen van de ovaria is niet noodzakelijk bij de behandeling van het cervixcarcinoom en wordt enkel gedaan als de patiënte toch postmenopauzaal is (of tenminste mits akkoord van de patiënte vanaf 40 tot 45 jaar). Bij spinocellulaire epitheliomas van de cervix is de incidentie van solitaire ovariële metastasen zeer uitzonderlijk. Wanneer de ovaria bewaard worden, is het wenselijk om ze mobiliseren tot hoog in de paracolische goot ten einde radiocastratie te vermijden bij indicatie tot postoperatieve bekkenbestraling.

Complicaties van de Wertheim-Meigs operatie:

- ureter- en blaasfistels (1%)
- mortaliteit (0,1-0,25%)
- dysfunctie van de blaas (frequent) en rectum (zeldzaam)
- dyspareunie

De frequentie van de complicaties hangt af van:

- de leeftijd van patiënte
- de ervaring van de chirurg
- de algemene toestand en intercurrerende aandoeningen (bv. diabetes, vasculair lijden, ...) van de patiënte
- het gewicht van de patiënte

### 3.2 Radiochemotherapie

Een goed alternatief voor chirurgie is radiochemotherapie (uitwendig en intracavitair).

Bij de uitwendige pelvische bestraling wordt met een 4-velden techniek de uterus, de cervix, de gehele vagina, de parametria en de hogervermelde klierstations (iliaca externa, interna, communis en obturatoria) tot op het niveau van L5 bestraald tot 50 Gy (1,8 tot 2 Gy per fractie).

Bij de intracavitair radiotherapie worden radioactieve bronnen, vnl. Cesium of Iridium, aangebracht in de uterus en de vagina, waardoor een zeer grote dosis lokaal kan gegeven worden op de cervix, uterus, bovenste 1/3 van de vagina en de proximale helft van de parametria terwijl rectum en blaas gespaard worden.

Dankzij de combinatie van uitwendige en intracavitair radiotherapie worden zeer goede resultaten bekomen bij het cervixcarcinoom.

Complicaties van de radiotherapie:

- blaas/ureter- of rectumfistels (1-2%)
- chronische diarree (frequent)
- castratie van de patiënte
- dyspareunie door synechieën

Bij relatief jonge en gezonde patiënten wordt daarom de voorkeur gegeven aan chirurgie.

Bij jonge patiënten met uitgesproken kinderwens kan, na informed consent, de volgende procedure gevolgd worden:

- lymfadenectomie
- zo pN0: neo-adjuvante chemo
- conisatie
- indien pN+ of positieve snijvlakken: cfr. klassiek beleid

### 3.3 Lymfkliersampling

Bij tumoren met een diameter > 4 cm (stadium Ib) wordt preoperatief of voor radiotherapie een laparoscopische para-aortale (retroperitoneale) lymfkliersampling uitgevoerd vanaf de bifurcatio tot de arteria mesenterica inferior. Dit omdat een Wertheim-Meigs operatie niet zinvol is indien er klieraantasting is para-aortaal. Daarenboven is het belangrijk voor de radiotherapie om het veld uit te breiden tot de para-aortale klieren bij aantasting.

### 3.4 Adjuvante behandeling

Definitie: met adjuvante behandeling bedoelen we een behandeling die gegeven wordt na de primaire behandeling met als doel het aantal recidieven (locaal of op afstand - metastasen) te verminderen.

Na Wertheim-Meigs: concomitante chemoradiotherapie of centropelvische radiotherapie als:

- pN+ of
- positieve snijranden of
- soms bij  
zeer grote tumoren ( $\geq 4$  cm doormeter)  
uitgebreide lymfevatinvasie

NB. de meeste complicaties worden echter gezien bij patiënten die zowel door chirurgie als door radiotherapie behandeld dienen te worden (tot 5% fistels, 10 tot 15% lymfoedeem van de onderste ledematen). Daarom moet uitgebreide chirurgie vermeden worden indien radiotherapie noodzakelijk.

## 4. Stadium IIb tot IVa

Deze patiënten worden behandeld met concomitante chemoradiotherapie (uitwendig bekkenveld 50 Gy (fracties 1,8 tot 2 Gy met 4-velden techniek), indien mogelijk in combinatie met intracavitair radiotherapie of interstitiële radiotherapie), indien niet mogelijk externe boost tot 60 à 66 Gy afhankelijk van het te bestralen volume. Bij metastasen naar de para-aortale klieren wordt het veld soms uitgebreid tot para-aortaal (4-velden techniek - 50 Gy - fracties van 1,8 tot 2 Gy). Voor dit laatste kan een laparoscopische lymfekliersampling uitgevoerd worden (cfr. supra).

## 5. Stadium IVb of recidief

### 5.1 Recidief in het bekken

Nog niet bestraald: radiotherapie.

Reeds bestraald:

Bij een centraal recidief zonder metastasering (bij jonge patiënten) wordt soms een pelvische exenteratie uitgevoerd. Hierbij wordt de tumor samen met de vagina, blaas en rectum in één stuk verwijderd. De urine wordt afgeleid via een ileumblaas (Brickerblaas) of een continente ileumblaas (bv. Mainzblaas of Kockblaas) naar een stoma op de huid. De stoelgang wordt afgeleid via een colostomie (of indien mogelijk wordt een lage rectale sigmoid-rectale anastomose aangelegd). Dit is uiteraard een zeer uitgebreide operatie die zowel psychisch als fysisch zeer belastend is



voor de patiënte. Wanneer de patiënten goed geselecteerd worden, bedraagt de 5-jaars overleving ongeveer 50% en is de perioperatieve mortaliteit 2 à 5%.

Chemotherapie is veel minder efficiënt op een recidief in bestraald gebied dan bij metastasering buiten bestraald gebied.

### *5.2 Metastasering op afstand primair of bij recidief*

Chemotherapie (op basis van Cisplatinum) kan overwogen worden. Ongeveer 60% van de patiënten ontwikkelen een "respons" op moderne chemotherapie, doch vaak slechts tijdelijk.

Taxol in CU steeds te overwegen.

Het gaat dan ook meestal om een palliatieve behandeling. Palliatief betekent dat door de behandeling de symptomen van de ziekte verzacht worden. Vaak wordt hier ook een levensverlengend effect gezien, doch resulteert de behandeling niet in genezing. Enkel bij zeldzame patiënten met long- of kliermetastasen kan een genezing bekomen worden (= curatieve behandeling).

Bij een solitaire laattijdige longmetastase kon soms een lobectomie uitgevoerd worden.

## **4.8. FOLLOW-UP**

De eerste twee jaar om de 3 maanden, het derde jaar tot en met het vijfde jaar om de 6 maanden, nadien jaarlijks.

Controle:

- anamnese
- klinisch onderzoek: gynaecologisch, abdominaal, klierstreken, longen
- cytologie van de vagina (spatel)
  - na een bestraling steeds expliciet op het aanvraagformulier vermelden dat het staal uit een bestraalde regio komt (risico op vals positief uitstrijkje)
  - een cytologische follow-up is enkel zinvol indien een curatieve behandeling van het recidief nog mogelijk is (de patiënte werd nooit bestraald of jonge patiënte na radiotherapeutische behandeling voor stadia I of II)
- serum tumormerkers
  - SCC (squamous cell carcinogen) voor spino en CA 125 voor adenoCA hebben weinig zin voor de follow-up van een primaire behandeling maar kunnen nuttig zijn als monitoring bij een chemotherapeutische behandeling
- bij jonge patiënten kan jaarlijks een RX thorax genomen worden

## 4.9. CHEMOTHERAPIESCHEMA'S

### PIF-L SCHEMA

#### 1. Indicatie:

Eerste-lijn chemotherapie bij het spinocellulair cervixcarcinooma.

#### 2. Overzicht cyclus:

Product	Dosis	dag 1	dag 2	21
Cisplatinum	60 mg/m <sup>2</sup> IV	0		
Ifosfamide	5 g/m <sup>2</sup> IV	0		
Mesna	5 g/m <sup>2</sup> IV	0		
Mesna	1 g/m <sup>2</sup> IV		0	
5 Fluoro-Uracil	1000 mg/m <sup>2</sup> IV	0		
Elvorin	60 mg/m <sup>2</sup> IV	0		

Cisplatinum wordt toegediend cfr. varia.

Elvorin en 5 FU worden toegediend in bolus.

Elvorin wordt gegeven 30 minuten na de 5 FU toediening.

Ifosfamide wordt toegediend over 24 uur samen met Mesna (dag 1). Op dag 2 wordt de Mesna dosis gegeven over 8 uur.

#### 3. Reducties:

Voor de start van een nieuwe cyclus dienen WBC > 3000 en Bp > 100.000 te zijn. Indien lager: één week uitstel.

WBC nadir	Bp nadir	Ifosfamide	5 FU-Leuc	CDDP
>3000	>100.000	100%	100%	100%
2000-2999	75.000-100.000	90%	90%	100%
1000-1999	25.000-50.000	75%	75%	100%
<1000	<25.000	50%	50%	100%

Na de reductie wordt de dosis opnieuw 1 niveau verhoogd ten opzichte van de vorige cyclus (tot max. 100%) indien de nadir WBC >3000 en Bp >100.000.

#### 4. Aandachtspunten:

Nadir CoFo dag 7 en 14.

Creatinine Clearance > 50 ml/min voor start cyclus. Indien bij latere cycli het serum creatinine bovend de normaalgrens of 30% boven de uitgangswaarde stijgt, herhaal de clearance.

Dag 1 en 2 urine volledig. Indien > 10 RBC/HPF verhoog de dosis Mesna tot 7 g/m<sup>2</sup>.

Bij optreden van encefalopathie kan Methyleenblauw 50 mg in 2% wateroplossing traag IV toegediend worden. Stop de Ifosfamide. Hoge dosis Primperan mag niet toegediend worden.

Mucositis komt frequent voor: mondhygiëne - stomatitis-cocktail

## CISPLATINUM MONOTHERAPIE

### **1. Indicatie:**

Chemotherapie voor gemetastaseerd spinocellulair cervixcarcinooma.

### **2. Overzicht cyclus:**

Er zijn 2 mogelijkheden: ofwel alles op 1 dag of gespreid over 5 dagen.

Eén dag: 100 mg/m<sup>2</sup> of 75 mg/m<sup>2</sup> (cfr. tolerantie patiënte).

Zie richtlijnen CDDP toediening.

Vijf dagen: 20 mg/m<sup>2</sup> per dag gedurende 5 dagen.

Zie richtlijnen CDDP toediening.

Deze cycli worden herhaald om de 3 weken.

### **3. Dosisreducties, uitstel:**

Op basis van dag 1.

Neutrofielen	Bp	Dosis
>1500	>100.000	100%
1000-1500	75.000-100.000	75%
<1000	<75.000	0%

Indien de 100% dosis niet kan toegediend worden, stelt men de therapie één week uit. Indien dan nog geen voldoende herstel, past men het reductieschema toe.

Zo de creatinine clearance daalt onder 60 ml/min. wordt de CDDP gestopt. Indien de clearance zich herstelt, kan mogelijk terug gestart, maar dan aan maximum 75% van de dosis. Er moet enkel een nieuwe klaring uitgevoerd worden indien het creatinine stijgt met 30% of boven de normale waarde.

### **4. Aantal cycli:**

Wordt bepaald door het therapeutisch resultaat en de toxiciteit.

### **5. Aandachtspunten:**

Er is buiten trialverband geen indicatie om combinatiechemotherapie toe te passen, gezien er geen bewezen superioriteit aangetoond werd.

## TAXOL-IFOSFAMIDE-PLATINOL

### **1. Indicatie:**

Hoge dosis: ovarium.

T: 250 mg/m<sup>2</sup> - dag 1

I: 1,2 g/m<sup>2</sup> - dag 2-6

P: 20 mg/m<sup>2</sup> - dag 2-6

Om de 3 weken.

### **2. Overzicht cyclus:**

TIP (Taxol, Ifosfamide, Cisplatinum) wordt toegediend over 6 dagen, om de 3 weken.

Het is een intensief regime dat enkel kan gegeven worden met ondersteuning van groeifactoren (dag 7-18).

### **3. Bijwerkingen:**

De voornaamst bijwerkingen van Taxol zijn een volledige alopecie en meestal kortdurende (2 à 3 dagen) neutropenie rond dag 7-10. Meestal is hiervoor geen therapie nodig.

Ter preventie van allergische reacties dient steeds 12 uur en 3 uur voor de toediening 20 mg Dexamethasone peroraal ingenomen te worden. Verdere voorbereiding gebeurt in het ziekenhuis.

Secundair aan Taxol hebben de patiënten vaak myalgieën rond dag 3 na de toediening. Meestal is paracetamol (eventueel hoogste dosis) de meest geschikte medicatie ter behandeling van deze myalgieën.

Ifosfamide is een alkylerende stof die aan een hogere dosis kan toegediend worden dan bv. Cyclofosfamide omdat we beschikken over een uroprotector onder de vorm van Uromitexan (Mesna) die tegelijkertijd wordt toegediend. Toch komt hemorrhagische cystitis nog voor (meestal asymptomatische hematurie).

De voornaamste bijwerkingen zijn beenmergtoxiciteit en alopecie.

Cisplatinum heeft als voornaamste bijwerkingen misselijkheid en braken, perifere neuropathie (paresthesieën en gevoelloosheid ter hoogte van de vingertoppen en voeten), gehoorsverlies en nefrotoxiciteit.

Bij gehoorsstoornissen: audiogram.

### **4. Speciale aandacht voor Ifosfamide:**

- acute nierinsufficiëntie
- hallucinaties of blurred vision
- hematurie
- beenmergtoxiciteit