

PIJLER ONCOLOGIE - VULVACARCINOOM

Immunotherapie bij VIN
Mariëtte van Poelgeest
LUMC, Leiden

PIJLER ONCOLOGIE - VULVACARCINOOM

Paget Trial: Multicenter observationele cohortstudie naar de klinische effectiviteit, veiligheid, en immunologische respons van topicale 5% Imiquimod crème voor vulvaire morbus Paget
Michelle van der Linden, ANIOS Verloskunde & Gynaecologie, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem en promovenda gynaecologische oncologie, Radboud UMC, Nijmegen.

K. Meeuwis, dermatoloog i.o., Radboud UMC, Nijmegen.

C. van Hees, dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam.

E. van Dorst, UMCU, Utrecht.

J. Bulten, patholoog, Radboud UMC, Nijmegen.

T. Bosse, patholoog, LUMC, Leiden.

J. in 't Hout, biostatisticus, Health Evidence, Radboud Institute of Health Sciences, Nijmegen.

D. Boll, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven.

B. Slangen, Maastricht UMC+, Maastricht.

M. Oonk, UMCG, Groningen.

M. van Beurden, AvL, Amsterdam.

M. van Poelgeest, LUMC, Leiden.

J. de Hullu, Radboud UMC, Nijmegen.

Inleiding

Vulvaire morbus Paget (VPD) is een zeldzame huidaandoening die meestal vóórkomt bij postmenopauzale vrouwen van het Kaukasische ras. Patiënten presenteren zich meestal met een brandend of jeukend vulvair erytheem met een typisch 'cake icing' schilfering.

In Nederland worden er jaarlijks 12-15 vrouwen gediagnosticeerd met VPD.¹ Ongeveer 80% van de casus is niet-invasief.² VPD kan invasief zijn of geassocieerd zijn met een vulvair adenocarcinoom.³

De diagnose wordt gesteld door middel van histologie: er bevinden zich typische Paget-cellen in de epidermis. De herkomst van Paget-cellen is onduidelijk, maar het immunohistochemisch profiel kan wijzen naar een intestinale of urologische origine. In dat geval is ook het risico op een maligniteit in deze tractus verhoogd.¹

Van oudsher werd VPD chirurgisch behandeld. Het recidiefpercentage is echter hoog: ongeveer 40% en is het vrijwel onmogelijk om vrije snijranden te verkrijgen.² Daarbij kan herhaaldelijke chirurgie in een patiëntpopulatie op leeftijd grote (psychosexuele) gevolgen hebben. Er is dus voldoende vraag naar een alternatieve behandelingsmethode. In enkele retrospectieve case reports lijkt de topicale immuunmodulator Imiquimod een goed behandelalternatief.⁴

Het doel van deze studie was de klinische respons aan te tonen met een gestandaardiseerd behandelingschema, de veiligheid te evalueren via registratie van bijwerkingen, de histologische en immunologische respons aan te tonen en de kwaliteit van leven te evalueren.⁵

Materiaal en methoden

Zeven centra namen deel aan deze studie: Radboud UMC, LUMC, UMCG, AvL, Erasmus MC, UMC Utrecht en het Catharina Ziekenhuis. Er werden 24 patiënten met (recidief) niet invasieve VPD gedurende 16 weken 3 maal per week behandeld met 5% Imiquimod crème. De primaire uitkomstmaat is de reductie in oppervlakte van de laesie 12 weken na behandeling. Tabel 1 presenteert het studieschema.

	0 w	Baseline	4 w	10 w	16 w	28 w	40 w	52 w	68 w
Vulva mapping en mammografie	X								
Informed consent	X								
<i>Imiquimod 5% crème</i>		<i>Start</i>			<i>Stop</i>				
Telefonisch consult				X					
Poliklinisch consult, waarbij:		X	X		X	X	X	X	X
- Lichamelijk onderzoek, meten laesie en		X	X			X			X

documentatie middels foto									
- VAS score		X	X	X	X	X	X	X	X
- Verdraagbaarheid vragenlijst + dagboek			X	X	X				
- Biopt	X		X			X			
- Kwaliteit van Leven vragenlijsten		X	X			X			

Tabel 1. Studieschema.

Voorlopige resultaten

Tussen mei 2015 en juni 2017 werden 27 patiënten geïnccludeerd. Patiënten hadden gemiddeld 2 jaar klachten voordat de diagnose werd gesteld. Patiënteigenschappen staan vermeld in tabel 2.

De primaire uitkomst maat was de klinische respons. Overall response was 82,6%: 52,2% had een complete respons en 30,4% een partiële respons. De oppervlakte van de laesie nam na behandeling af van een gemiddelde oppervlakte van 16 cm² (3-130cm²) naar 1,5 cm² (0-130cm²) (T-Test, p=0,048).

Patiënten en symptomen	N=24		
Leeftijd, mediaan	67 (42-84)		
Symptomen:			
- Jeuk:		- Erytheem:	
o Mild		o Mild	
o Matig	6 (25,0%)	o Matig	7 (29,2%)
o Ernstig	10 (41,7%)	o Ernstig	16 (66,7%)
	4 (16,7%)		1 (4,2%)
- Pijn:		- Schilfering:	
o Mild		o Mild	
o Matig	4 (16,7%)	o Matig	7 (29,2%)
o Ernstig	4 (16,7%)	o Ernstig	7 (29,2%)
	3 (12,5%)		1 (4,2%)
- Brandigheid:		- Ulceratie:	
o Mild		o Mild	
o Matig	8 (33,3%)	o Matig	2 (8,3%)
o Ernstig	6 (25%)		4 (16,7%)
	3 (12,5%)		

Tabel 2. Patiëntkarakteristieken.

Bijna 80% van de patiënten ervaart lokale pijnklachten gedurende de behandeling met 5% imiquimod crème, waarvoor gebruik van paracetamol en/of lidocainezalf lokaal nodig is. De VAS-score tijdens de behandeling is significant hoger ten opzichte van voor de behandeling, zie tabel 3. Drie patiënten zijn

vroegtijdig met de behandeling gestopt, na vier, tien en elf weken. Allen in verband met bijwerkingen, alle drie hadden een klinisch complete respons.

Tijdstip	Gemiddelde VAS-score	95% betrouwbaarheidsinterval	p waarde
Voor behandeling (visit 1, week 0)	3,70	2,50-4,89	-
Tijdens behandeling (visit 2, week 4)	3,75	2,53-4,96	0,95
Stop behandeling (visit 4, week 16)	3,85	2,26-4,90	0,90
Na behandeling (visit 5, week 28)	0,85	-0,41-2,10	0,002*

Tabel 3. VAS-scores voor, tijdens, en na behandeling. * Significant verschil.

Conclusie

Topicale 5% imiquimod crème lijkt een effectieve en veilige behandeling voor VPD met een overall respons van ruim 80%. De voornaamste bijwerkingen zijn lokale pijnklachten. Topicale 5% imiquimod crème kan worden overwogen door klinici met ervaring op het gebied van vulvopathologie als een eerste behandeloptie voor patiënten met niet-invasieve VPD.

Referenties

1. van der Linden M, Schuurman M, Bulten J, et al. Stop routine screening for associated malignancies in cutaneous non-invasive vulvar Paget disease (ongepubliceerde data).
2. van der Linden M, Oonk M, van Doorn H, et al. Vulvar Paget disease in the Netherlands (ongepubliceerde data).
3. Wilkinson E, Brown H. Vulvar Paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum Pathol* 2002 May;33(5):549-554.
4. van der Linden M, Meeuwis K, Bulten J, et al. Paget disease of the vulva. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 May;101:60-74.
5. van der Linden M, Meeuwis K, van Hees C, et al. The Paget Trial: A Multicenter, Observational Cohort Intervention Study for the Clinical Efficacy, Safety, and Immunological Response of Topical 5% Imiquimod Cream for Vulvar Paget Disease. *JMIR Res Protoc*. 2017 Sep 6;6(9):e178.

Behandeling van de lies bij patiënten met een vulvacarcinoom

Joanne A de Hullu, gynaecologisch oncologe, Radboudumc, Nijmegen
Maaïke HM Oonk, gynaecologisch oncologe, UMCG, Groningen

Introductie:

Vulvacarcinoom is een zeldzame vorm van kanker, waarbij het merendeel een plaveiselcelcarcinoom betreft. De incidentie is 2-3 per 100.000 vrouwen per jaar. Dit betekent dat er momenteel ongeveer 400 vrouwen per jaar met de primaire diagnose vulvacarcinoom worden verwezen naar een gynaecologisch oncoloog. De gemiddelde leeftijd van presentatie met een vulvacarcinoom is rond de 68 jaar, waarbij het dus met name een ziekte is van de oudere vrouw. De diagnose wordt meestal gesteld met een stansbiopt.

Het meest voorkomende type plaveiselcelcarcinoom ontstaat vaak in een achtergrond van lichen sclerosus (LS) en “differentiatied vulvar intraepithelial neoplasia”, dVIN. Het andere type is gerelateerd aan het humaan papillomavirus (HPV) en ontstaat vanuit de premaligniteit “high grade squamous intraepithelial lesion” (HSIL) van de vulva. Tot nu worden beide types plaveiselcelcarcinoom van de vulva op identieke manier behandeld.

Het metastaseringspatroon kan bestaan uit directe ingroei in essentiële omgevende structuren (anus, urethra), uitbreiding naar de liesklieren dan wel hematogeen. Uitbreiding naar de liesklieren is de meest voorkomende vorm van metastasering. Het focus van deze presentatie ligt op de behandeling van de lies bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de vulva en de huidige ontwikkelingen hierin.

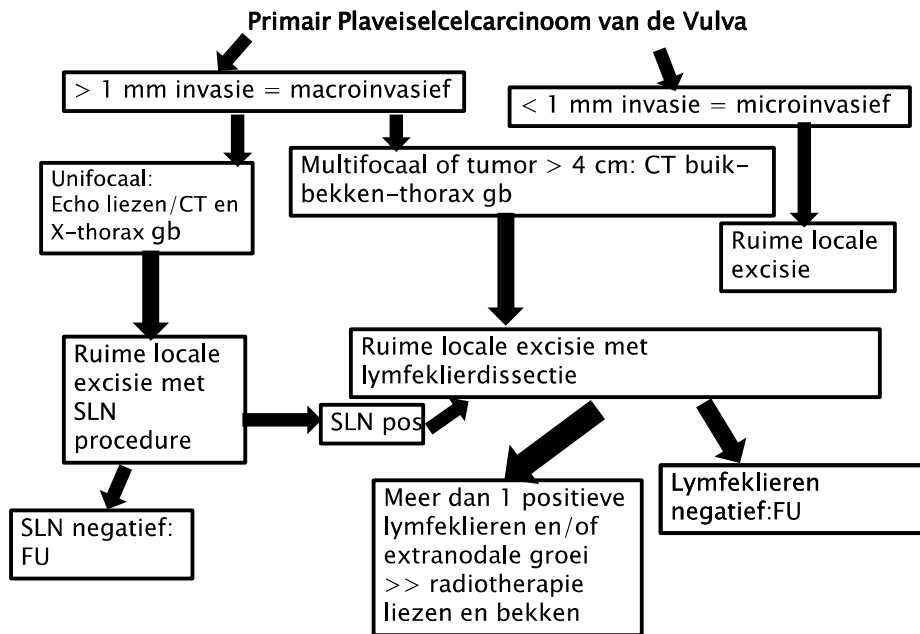
Materiaal en methoden:

Als een patiënte met een vulvacarcinoom zich presenteert bij de gynaecologisch oncoloog zal deze lichamelijk onderzoek verrichten waarbij een aantal aspecten worden beoordeeld: grootte tumor, localisatie van de tumor (mediaal (< 1 cm van de midline) of lateraal), afstand tot clitoris/urethra/anus, naastliggende premaligniteit, aanwezigheid van pathologische lymfomen in liezen en hals. Cervix, vagina en anus worden geïnspecteerd en een uitstrijkje wordt afgenomen, omdat een deel van de vulvacarcinomen HPV-gerelateerd is. Uiteraard worden comorbiditeit en wensen van de patiënte meegewogen in de besluitvorming rondom behandeling.

De standaardbehandeling voor een macroïnvastief (> 1mm) plaveiselcelcarcinoom van de vulva heeft jarenlang bestaan uit een radicale vulvectomie/ruime locale excisie in combinatie met enkel- of dubbelzijdige liesklierdissectie. Een behandeling met een goede prognose (5-jaarsoverleving 70%), maar met forse morbiditeit. Bij gelateraliseerde tumoren lijkt een enkelzijdige liesklierdissectie verantwoord. Indien er 1 extranodale kliermetastase of meer dan 1 intranodale metastase worden gevonden, is er een indicatie voor postoperatieve lies- en bekkenbestraling. Primair radiotherapie van de liezen wordt beschouwd als een minder effectieve behandeling van de liezen. Rondom de besluitvorming over behandeling van de liezen is van belang dat de prognose van een liesrecidief infaust is. De kans op lymfkliermetastasen bij een microïnvastief vulvacarcinoom (invasie 1mm of minder) is nihil; daarom is er bij deze patiënten geen indicatie voor liesklierbehandeling.

Sinds 2008 bestaat de behandeling voor het vroegstadium vulvacarcinoom uit een ruime locale excisie met enkel- of dubbelzijdige verwijdering van 1 of meer poortwachtersklieren

(sentinel lymph nodes = SLN). Deze SLN-procedure is onderzocht in de GROINSV-I studie waarbij een liesrecidiefpercentage van 2.3 % werd gevonden. Dit heeft geleid tot de introductie van de SLN-procedure in de standaard behandeling bij patiënten met een unifocaal plaveiselcelcarcinoom < 4 cm zonder suspecte klieren bij palpatie en beeldvorming van de liezen. Dit betekent dat bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de vulva > 4 cm en/of multifocaal en/of recidief vulvacarcinoom (met klieren nog in situ) een liesklierdissectie is geïndiceerd.



Recente en lopende studies/vraagstellingen:

- MAMBO-studies hebben laten zien dat langdurige drainage na liesklierdissectie leidt tot minder complicaties, maar nog steeds hoog percentage (per lies 46%)
- MAMBO IC onderzoekt rol Ligasure
- Veelbelovende case-series over laparoscopische liesklierdissectie
- GROINSS-V II heeft 1719 patiënten geïncludeerd: resultaten eind 2018, verwachting is dat resultaten GROINSS-V I worden bevestigd in de groep patiënten met een negatieve SLN en dat radiotherapie bij SLN metastase tot 2mm veilig is (voor grotere metastasen is stopping-rule geactiveerd, dus indicatie liesklierdissectie)
- GROINSS-V III zal starten om de rol van chemoradiatie voor SLNs met metastasen > 2mm te onderzoeken
- Is er indicatie om behandeling van HPV-gerelateerde en niet-HPV-gerelateerde plaveiselcelcarcinoom van de vulva verschillend te maken?
- Lange termijn follow-up van de GROINSS-V I studie laat een lokaal recidief percentage zien van 40%
- SLN-procedure bij recidief vulvacarcinoom lijkt veelbelovend. Een voorstel voor een landelijke observationele studie is in ontwikkeling

Conclusies:

Adequate behandeling van de lies bij een macroinvasief plaveiselcelcarcinoom van de vulva is essentieel aangezien de prognose van een recidief in de lies infaust is. De standaardbehandeling van de lies bij een unifocaal vroeg-stadium vulvacarcinoom < 4cm bestaat uit een SLN procedure. Voor alle andere situaties of in geval van een positieve SLN > 2mm en een lokaal recidief met liesklieren in situ is een liesklierdissectie geïndiceerd. Focus van onderzoek ligt op het verminderen van de indicaties tot liesklierdissectie en morbiditeitsverminderende modificaties van de liesklierdissectie zelf.

Referenties:

- Van der Zee AG, Oonk MH, de Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;20:884-9
- Coleman RL, Shamshad A, Charles F, Levenback CF et al. Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 155-9.
- Wills A, Obermair A. A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131:467-79.
- Mahner S, Jeuckstock J, Hilpert F et al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2015: 107: 1-12
- Van Doorn HC, van Beekhuizen HJ, Gaarenstroom KN et al. Repeat sentinel lymph node procedure in patients with recurrent vulvar squamous cell carcinoma is feasible. *Gynecol Oncol* 2016; 140: 415-9.
- Woelber L, Eulenburg C, Grimm D et al. The risk of contralateral non-sentinel metastasis in patients with primary vulvar cancer and unilaterally positive sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2508-14
- Te Grootenhuis NC, van der Zee AG, van Doorn HC et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: long-term follow-up of the GROINS V-I. *Gynecol Oncol* 2016;140:8-14
- Oonk MH, Planchamp F, Baldwin P, et al. European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the management of patients with vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(4):832-7.
- Nooij LS, Ter Haar NT, Ruano D et al. Genomic characterization of vulvar (pre)cancers identifies distinct molecular subtypes with prognostic significance. *Clin Cancer Res* 2017;23: 6781-9
- Pouwer AW, Hinten F, van der Velden J et al. Volume-controlled versus short drainage after inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer patients: a dutch nationwide prospective study. *Gynecol Oncol* 2017: 146: 580-7.
- Hinten F, Molijn A, Eckhardt L et al. Vulvar cancer: two pathways with different localization and prognosis. *Gynecol Oncol* 2018;149: 310-7.
- Rydzewski NR, Kanis MJ, Donnelly ED, Lurain JR, Strauss JB. Role of adjuvant external beam radiotherapy and chemotherapy in one versus two or more node-positive vulvar cancer: a national cancer database study. *Radiotherapy and Oncology* 2018, epub ahead of print.

PIJLER ONCOLOGIE - VULVACARCINOOM

Pitch GROINSS-V III

Nienke te Grootenhuis

UMCG, Groningen

In de GROningen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer III (GROINSS-V III) worden vulvacarcinopatiënten met een macrometastase (> 2mm) in de schildwachtklier behandeld met radiochemotherapie in plaats van een inguinofemorale lymfadenectomie.

Het doel is een ten minste even effectieve behandeling voor patiënten met een uitzaaiing > 2mm in de schildwachtklier en tegelijkertijd minder nadelige effecten van de behandeling, waardoor een betere kwaliteit van leven.

PIJLER ONCOLOGIE - CERVIXCARCINOOM

Tumurvaccinatie gaat het werken? De CERVISA-studie

Nelleke Ottenvanger

Radboud UMC, Nijmegen

Tot voor kort was combinatiechemotherapie de systemische behandeling van keuze voor het gemetastaseerde cervixcarcinoom. De overleving hiermee is slechts 13 maanden. Onlangs publiceerde Tewari et al. een verbeterde overleving tot 17 maanden door toevoeging van bevacizumab. Immunosmodulatie kan mogelijk een verdere verbetering van de prognose brengen. Het gebruik van checkpoint inhibitors en vaccinaties of een combinatie van deze wordt momenteel onderzocht.

In de CERVISA fase Ib/II-studie is chemotherapie gecombineerd met een vaccin dat in Nederland ontwikkeld is tegen het door HPV16 geïnduceerde cervixcarcinoom. De karakteristieken van het vaccin, de rationale van de combinatie met chemotherapie, de eerste resultaten en de geplande vervolgstudies zullen worden gepresenteerd.

PIJLER ONCOLOGIE - CERVIXCARCINOOM

Nut chemotherapie voor of na CRT bij cervixcarcinoom

Annemarie Thijs

Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

PIJLER ONCOLOGIE - CERVIXCARCINOOM

Pitch SPARC-studie

Madeline Redelijkheid, Msc¹, S.B. Hummel, MSc¹, J.W.M. Mens, MD², C.D. de Kroon, MD, PhD¹, H.C. van Doorn, MD³, PhD, C.L. Creutzberg, MD, PhD⁴, M.M. ter Kuile, PhD¹

¹ LUMC, Leiden; ² Afd. Radiotherapie, Erasmus MC, Rotterdam; ³ Erasmus MC, Rotterdam; ⁴ Afd. Radiotherapie, LUMC, Leiden

Introductie

In Nederland worden jaarlijks meer dan 4000 vrouwen gediagnosticeerd met gynaecologische kanker. Ongeveer 30-40% van de vrouwen ondergaat postoperatieve of primaire behandeling met uitwendige radiotherapie (RT).¹ Een gedeelte van hen krijgt hiernaast ook inwendige RT (brachytherapie; BT) en betreft met name relatief jonge vrouwen met baarmoederhalskanker. Radiotherapie in het bekkengebied heeft grote gevolgen voor onder andere het seksueel functioneren. Vaak gerapporteerde klachten zijn vaginale klachten (stugheid, vernauwing en droogheid), pijn bij de gemeenschap en verminderde seksuele behoefte en bevrediging.²⁻⁷ Vooral na RTBT bestaat een verhoogde kans op vaginale verklevingen.^{8,9}

Derhalve ontwikkelde het LUMC in samenwerking met het Erasmus MC een seksuele rehabilitatie interventie, die in 2014-2015 als pilot studie uitgevoerd is.¹⁰ De interventie biedt patiëntes gedurende een jaar extra ondersteuning (vier gesprekken) bij het seksueel herstel door (oncologische) verpleegkundigen, die hier speciaal voor opgeleid zijn. Uit de pilot studie bleek dat zowel patiëntes als verpleegkundigen de interventie goed uitvoerbaar en acceptabel vinden. In deze vervolgstudie, de SPARC studie, willen we onderzoeken of deze seksuele rehabilitatie interventie het seksueel functioneren daadwerkelijk meer verbetert in vergelijking met de optimale reguliere zorg, bestaande uit eenmalige voorlichting door de radiotherapeut-oncoloog en/of verpleegkundige en schriftelijke informatie.

Materiaal en methoden

In totaal nemen 9 Nederlandse gynaecologische oncologische centra deel aan de SPARC studie. In deze centra zullen in totaal 220 vrouwen met de diagnose cervix-, vagina- of endometrium carcinoom worden geïncludeerd. Deze vrouwen worden ofwel behandeld met uitwendige RT, of gecombineerd met BT en hebben de wens seksueel actief te kunnen blijven op de korte of lange termijn. Op basis van randomisatie zullen de patiëntes aan een van beide studiearmen (interventie- vs. controlegroep) worden toegewezen. Daarbij zal per centrum gestratificeerd worden op het wel of niet hebben van een partner en behandeltype (RT vs. RTBT).

De vrouwen in de interventiegroep krijgen vier ondersteuningsgesprekken 1, 3, 6 en 12 maanden na RT. Vrouwen die RTBT hebben ondergaan krijgen 2 maanden na RT een extra gesprek, gericht op ondersteuning bij het gebruik van vaginale pelottes om vaginale verklevingen te voorkomen.

Alle vrouwen wordt gevraagd om vragenlijsten betreffende het seksueel functioneren in te vullen tijdens diagnose (retrospectief) en 1 maand, 3, 6 en 12 maanden na RT. De radiotherapeut-oncoloog beoordeelt de vaginale conditie tijdens lichamelijk onderzoek (voor RT en 1 maand, 3, 6, en 12 maanden na RT).

Het primaire eindpunt is seksueel functioneren 12 maanden post RT/RTBT.

De effectiviteit van de interventie wordt aangetoond als de vrouwen in de interventiegroep na 12 maanden gemiddeld 3.2 punten hoger scoren op de vragenlijst die het seksueel functioneren meet dan vrouwen die optimale reguliere zorg hebben gekregen.

Conclusie

De verwachting is dat de interventie seksuele problemen vermindert en daarmee de kwaliteit van leven vergroot van vrouwen die met RT behandeld zijn voor gynaecologische kanker (en mogelijk ook andere soorten kanker in het bekkengebied, zoals endeldarmkanker, anuskanker en blaaskanker).

Referenties

1. Nederlandse Kanker Registratie 2017.
2. Jensen PT, Froeding LP. Pelvic radiotherapy and sexual function in women. *Trans Androl Urol* 2015; 4:186-205.
3. Incrocci L, Jensen PT. Pelvic radiotherapy and sexual function in men and women. *J Sex Med* 2013; 10:53-64.
4. Pieterse QD, Kenter GG, Maas CP et al. Self-reported sexual, bowel and bladder function in cervical cancer patients following different treatment modalities longitudinal prospective cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23:1717-1725.

5. Pieterse QD, Maas CP, ter Kuile MM et al. An observational longitudinal study to evaluate miction, defecation, and sexual function after radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1119-1129.
6. Nout RA, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM et al. Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1638-1648.
7. Nout RA, van de Poll-Franse L, Lybeert ML et al. Long-Term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma 1 (PORTEC-1) Trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1692-1700.
8. Brand AH, Bull CA, Cakir B. Vaginal stenosis in patients treated with radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 288-293.
9. Jensen PT, Groenvold M, Klee MC, Thranov I, Petersen MA, Machin D. Longitudinal study of sexual function and vaginal changes after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 937-949.
10. Bakker RM, Mens JWM, de Groot HE et al. A nurse-led sexual rehabilitation intervention after radiotherapy for gynaecological cancer. *Support Care Cancer* 2016; 25: 729-737.

PIJLER ONCOLOGIE - OVARIUMCARCINOOM

Immunotherapie bij ovariumcarcinoom

Alexandra Leary

Gustave Roussy

Preventieve salpingectomie

Jurgen Piek

Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Het hooggradig sereus ovariumcarcinoom (HGSC) heeft een zeer slechte prognose. Het is aangetoond dat deze tumor ontstaat uit tubaepitheel. Het invoeren van een opportunistische salpingectomie ten tijde van benigne (gynaecologische) operaties kan de incidentie van HGSC laten afnemen.

PlaComOv-studie

Gatske Nieuwenhuizen-De Boer

Erasmus MC, Rotterdam

Zal de inzet van de PlasmaJet leiden tot een hoger aantal complete debulkingen bij vrouwen met ovariumcarcinoom FIGO IIIB-IV? Op deze vraag wil de PlaComOv-studie als Nederlands multi-center RCT een antwoord geven. Naast (post)operatieve uitkomsten wordt o.a. gekeken naar kwaliteit van leven, uitkomst op lange termijn (PFS, OS) en zal een kosten-effectiviteitsanalyse plaatsvinden.

INTRO-studie (NK cellen bij OVCAR)

Janneke Hoogstad-Van Evert

Radboud UMC, Nijmegen

Deze fase 1 studie zal de veiligheid van intraperitoneale toediening van Natural Killer cellen bij patiënten met recidief ovariumcarcinoom onderzoeken.

In deze pitch wordt verteld waarom NK cellen gekweekt uit navelstrengbloed, een interessante te onderzoeken therapie zijn.

NACT bij laagstadium cervixcarcinoom

Nienke van Trommel

AMC/CGOA, Amsterdam

PIJLER ONCOLOGIE - OVARIUMCARCINOOM

Tijdsinterval tussen chirurgie en adjuvante chemotherapie is geassocieerd met overleving van hoog stadium ovariumcarcinoompatiënten

Maite Timmermans, M.A. van der Aa, R.I. Lalisang, E.O. Witteveen, K.K. Van de Vijver, R.F.

Kruitwagen, G.S. Sonke

MUMC, Maastricht

Introductie

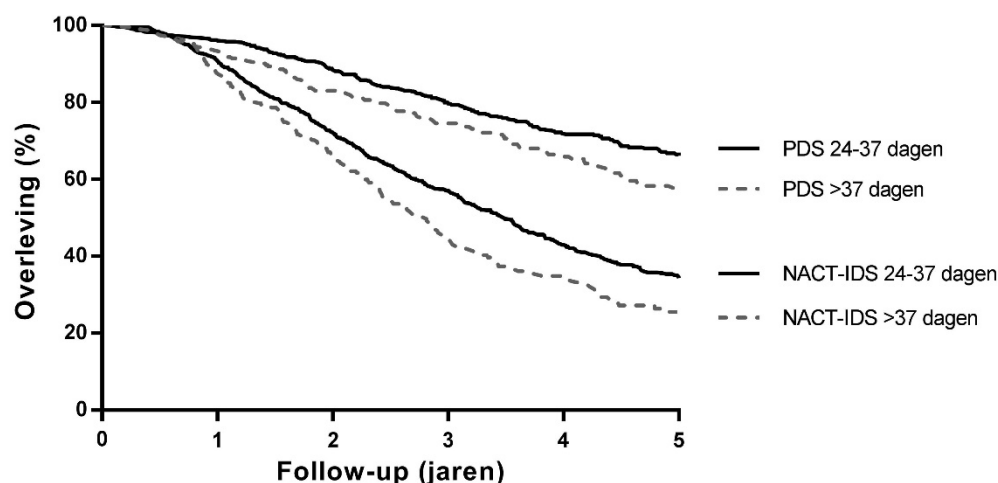
Voor patiënten die worden gediagnosticeerd met een hoog stadium ovariumcarcinoom bestaat de standaardtherapie uit debulking chirurgie en (neo)adjuvante chemotherapie. Het is echter onbekend of het effect van chemotherapie afhangt van de duur van het tijdsinterval tussen debulking en chemotherapie. In deze studie onderzoeken we daarom of het tijdsinterval een onafhankelijke prognostische factor voor overleving is, en daarnaast bestuderen we de factoren die geassocieerd zijn met een verlengd tijdsinterval.

Methoden

Alle patiënten die een optimale of complete debulking hebben gehad voor een primair hoog stadium epitheliaal ovariumcarcinoom (FIGO IIb-IV) tussen 2008 en 2015 werden geïdentificeerd via de Nederlandse Kankerregistratie. Patiënten werden verdeeld over drie groepen, op basis van het tijdsinterval tussen chirurgie en chemotherapie (TTC). Vroege starters (interkwartielafstand (IQR) <25% van het totaal) en late starters (IQR>75%) werden vergeleken met gemiddelde starters (IQR 25-75%). Met behulp van multivariabele logistische regressie werd onderzocht welke factoren bijdragen aan een verlengd TTC (>75%). Daarnaast werd het onafhankelijke effect van het TTC op overleving onderzocht met behulp van Kaplan-Meier curves en multivariabele Cox regressiemodellen. Patiënten die een primaire debulking (PDS) ondergingen, werden separaat geanalyseerd van patiënten die starten met neoadjuvante chemotherapie gevolgd door een intervaldebulking (NACT-IDS).

Resultaten

In totaal werden 4.097 patiënten geïncludeerd, waarvan er 1.612 PDS ondergingen en 2.485 NACT-IDS. De mediane TTC was 29 dagen (IQR 24-37 dagen). Leeftijd ≥ 65 , complete chirurgie (geen macroscopische rest), postoperatieve complicaties en een verlengde ziekenhuisopname (≥ 10 dagen) waren allen onafhankelijk geassocieerd met een verlengd TTC in zowel PDS als NACT-IDS patiënten. Patiënten met een verlengd TTC (>37 dagen) hadden een slechtere overleving wanneer we deze groep vergeleken met de gemiddelde groep (24-37 dagen, figuur 1). De sterkste associatie vonden we in patiënten zonder macroscopische restziekte na operatie, zowel na PDS (Hazard ratio (HR) 1.43, 95%CI 1.09-1.88), als na NACT-IDS (HR 1.24, 95%CI 1.03-1.49).



Figuur 1. Overleving van ovariumcarcinoom patiënten met een verlengd TTC (>37 dagen) vergeleken met gemiddeld TTC (24-37 dagen), gestratificeerd naar behandeling.

Discussie

Onze studie laat zien dat een verlengd tijdinterval tussen chirurgie en adjuvante chemotherapie een onafhankelijke prognostische factor is voor een slechtere overleving na een complete (interval)debulking. We adviseren daarom om met de adjuvante chemotherapie te starten binnen vijf tot zes weken na de debulking.

PIJLER ONCOLOGIE - ENDOMETRIUMCARCINOOM

Radiotherapie of chemotherapie of beide bij stadium 3 EC

Remi Nout vs Anneke Westerman

LUMC, Leiden en AMC, Amsterdam

Recent zijn resultaten van drie gerandomiseerde studies naar adjuvante behandeling van endometriumcarcinoom beschikbaar gekomen. Dit heeft vooral voor patiënten met gevorderd stadium endometriumcarcinoom geleid tot introductie van adjuvante chemotherapie. Anneke Westermann en Carien Creutzberg zullen discussie voeren over de vraag: Adjuvante behandeling bij stadium 3 endometriumcarcinoom: radiotherapie, chemotherapie of beide?

Translatieel onderzoek bij endometriumcarcinoom

Tjalling Bosse

Patholoog, LUMC, Leiden

Sinds 2013 is, door de uitkomsten van 'The Cancer Genome Atlas, TCGA', de manier waarop wij tegen endometriumcarcinomen aankijken drastisch veranderd. We weten nu dat het endometriumcarcinoom uit ten minste vier moleculaire subklasse bestaat, met elk hun eigen biologische gedrag. Tijdens deze voordracht zal worden ingegaan hoe deze nieuwe kennis kan worden toegepast in de diagnostiek en behandeling van endometriumcarcinoompatiënten.

Toekomst: Sentinel nodes in endometriumcarcinoom

Ronald Zweemer

UMCU, Utrecht

PIJLER ONCOLOGIE - ENDOMETRIUMCARCINOOM

Fertiliteit sparende behandeling voor het endometriumcarcinoom

Mignon van Gent¹, M.J. Kagie², H.M. Hazelbag², J.B.M. Z. Trimbos³, T. Bosse³, C.D. de Kroon³.
¹AMC/CGOA, Amsterdam; ²Haaglanden MC, Den Haag; ³LUMC, Leiden

Introductie

Endometriumcarcinoom is de meest voorkomende kankersoort van de tractus genitalis van de vrouw in veel westerse landen. Het is de vierde meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen na borst-, long- en darmkanker.^{1,2} De incidentie van endometriumcarcinoom is 20 per 100.000 en 4% van de patiënten is jonger dan 40 jaar.³ Dat betekent dat in Nederland ongeveer 50 patiënten per jaar in de fertiele levensfase worden gediagnostiseerd met endometriumcarcinoom.⁴ Hoge BMI en verminderde fysieke activiteit verhogen de kans op het ontstaan van endometriumcarcinoom.⁵ Aangezien de gemiddelde BMI de komende jaren zal stijgen, zal ook de incidentie van fertiele vrouwen met endometriumcarcinoom stijgen.⁶ Overgewicht zorgt voor insulineresistentie, overmatige androgeenproductie door de ovaria, anovulatie en chronisch progesterontekort.⁷

De meeste vrouwen in de fertiele levensfase presenteren zich met een laaggradig, endometrioïd type adenocarcinoom. Deze ontstaat vanuit de achtergrond van endometriumhyperplasie en langdurige oestrogeenstimulatie zonder tegenwerking van voldoende progestageen.⁸ Dit type gedraagt zich minder agressief dan andere types endometriumcarcinoom.⁹⁻¹¹

De standaardbehandeling van stadium I endometriumcarcinoom is uterusextirpatie met bilaterale adnexextirpatie.¹² Voor patiënten met kinderwens betekent dit definitieve sterilisatie.

De gouden standaard is niet per definitie voor elk individu de beste behandelmethodes en er zal bij het maken van een gezamenlijk behandelplan ook gekeken moeten worden naar welke doelen en wensen de patiënt heeft. In het tijdperk van value-based healthcare¹³ wordt het naast het nastreven van genezing, topprioriteit om aandacht te hebben voor behoud van kwaliteit van leven van de patiënt. Het nastreven van op maat gemaakte therapie wordt onderdeel van het maken van het behandelplan.

Een alternatief voor chirurgie zou hormonale behandeling met progestativa kunnen zijn. Er zijn meerdere studies die hebben gekeken naar de effectiviteit en veiligheid van deze behandelmethodes.^{10,11,14-20}

Hormonale therapie met behulp van progestativa heeft een goede initiële respons van 76,2%, maar er is een relatief hoge kans op een recidief (32-40,6%), zonder dat dit gevolgen heeft voor de langetermijnprognose.¹⁴⁻²⁰ Een strikte opvolging met behulp van hysteroscopie met bipten danwel afname van micro-curettement is noodzakelijk.²¹

Gezien de hoge recidiefkans en welke patiënten zullen responderen op de therapie, is het van belang te zoeken naar precursors op moleculair en histologisch niveau. In een eerdere studie werd gezocht naar mutaties in de Wingless (Wnt) en/of Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt pathways. Deze pathways induceren celproliferatie en worden aan en uit gezet tijdens een menstruatiecycclus onder invloed van progesteron en oestrogeen veranderingen. Deze studie liet geen aanwijzingen zien dat moleculaire veranderingen in Wnt danwel PI3K/Akt signaling voorspellend zijn voor wel of niet reageren op behandeling met progesteron. Het lijkt dat morfologische respons samengaat met het verdwijnen van eerder aanwezige mutaties. Er is behoefte aan een individueel gerichte behandeling en derhalve verdere analyse naar prognostische factoren voor therapierespons.

Materiaal en Methoden

Patiënten werden landelijk aangemeld bij centrale onderzoeker (MvG). Er werd een protocol geschreven,²² (appendix 1) dat sinds 2015 wordt ondersteund door een internationaal protocol van de ESGO-ESMO-ESTRO task force.²³ Patiënten worden gevraagd zich te laten registreren in de nationale en internationale registraties (Endometrial Cancer – Conservative treatment, A multicentre registry study (ECCO, een GCIG studie); en International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP)) en ze worden gevraagd hun restweefsel af te staan voor retrospectief weefselonderzoek, waarbij wordt gekeken naar mutaties in bekende pathways die invloed hebben op de ontwikkeling van endometriumcarcinoom. (Hormone receptor: prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma (HOFER)).

Resultaten

Er werden 39 patiënten geregistreerd in het Nederlandse cohort met laag gradig endometriumcarcinoom dan wel endometriale intraepitheliale neoplasie, eerder complexe hyperplasie

met atypie genoemd (EIN/CHA). Op het Gynaecongres zal de follow up van deze cases worden getoond.

Conclusie

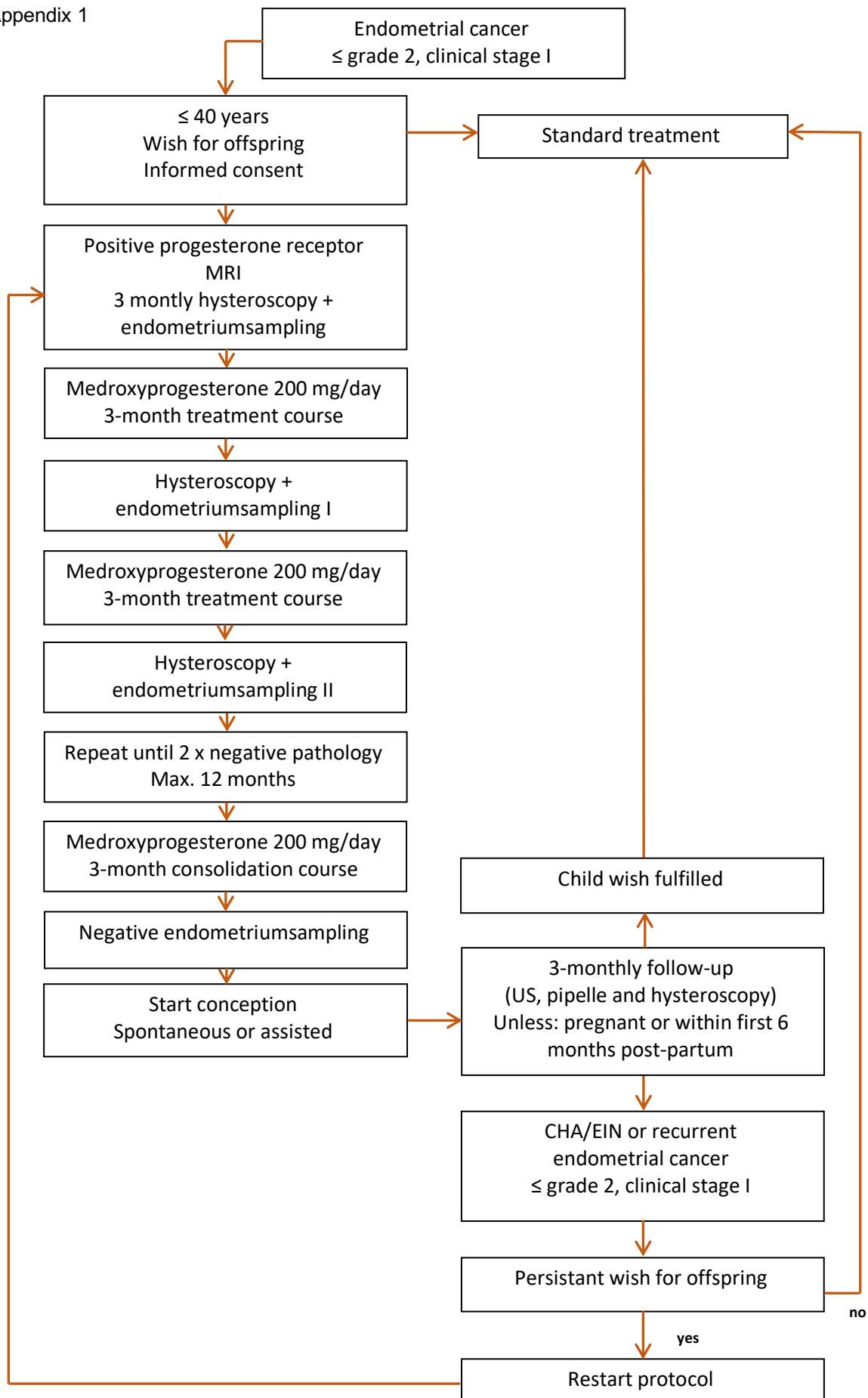
Aangezien heterogeniteit en lage aantallen de twee grootste problemen zijn om de veiligheid van de fertiliteitsparende behandeling goed te kunnen analyseren en daarmee te kunnen verbeteren, is het van groot belang internationaal samen te werken en op nationaal niveau de casuïstiek centraal te beheren. Dan kunnen met prospectieve dataverzameling en een gestandaardiseerd protocol resultaten worden gepoold. Hiermee kan de op maat gemaakte therapie voor endometriumcarcinoom bij vrouwen met kinderwens individueel gericht en veiliger worden aangeboden.

Voor vragen of aanmelden patiënten: m.d.vangent@amc.nl.

Acknowledgments

Gynaecologie: F. Amant, A. Baalbergen, M. van den Berg, E. Davelaar, W.J. van Driel, K.N. Gaarenstroom, M.H. van der Gaast, A.A. van Ginkel, M.W. Glas, T. van Gorp, L.C.F. Haans, M. van den Hende, L.N. Hofman, C.A.G. Holleboom, A. Hooker, J.A. de Hullu, M.H. Hulsbergen, M.J. Janssen, M.J. Kagie, P.J.M. van Kesteren, W. Kolkman, M. Koskas, C.D. de Kroon, R. van der Laar, J.G. Lange, L.A. Louwé, C.A. van Meir, H.T.C. Nagel, M. den Ouden, H.M.P. Pelikan, K.A.M. Peters, A.A.W. Peters, Q.D. Pieterse, J.M.A. Pijnenborg, J.M. vd Ploeg, J.P.T. Rhemrev, E.M. Roes, H.W.R. Schreuder, E. Timmerman-van Kessel, M.Y. Tjong, J.B.M.Z. Trimbos, B.S.M. Verbruggen, M.O. Verhoeven, J. de Waard, A. Wester, C.C. Zeijl, H.J.M.A.A. Zijlmans.
Pathologie: T. Bosse, H.M. Hazelbag, A.R. Nicolae-Cristea, E.M. Osse, V.T.H.B.M. Smit.

Appendix 1



Referenties

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(1):9-29.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
3. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2007;109(3):655-62.
4. Treffers. *Obstetrie en gynaecologie.* 2e herziene druk ed1995. p. 672.
5. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands cohort study. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16 Suppl 2:492.
6. Renehan AG, Soerjomataram I, Leitzmann MF. Interpreting the epidemiological evidence linking obesity and cancer: A framework for population-attributable risk estimations in Europe. *Eur J Cancer.* 2010;46(14):2581-92.
7. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van LE, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet.* 2005;366(9484):491-505.
8. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):10-7.
9. Boing C, Kimmig R. Fertility-preserving treatment in young women with endometrial cancer. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.* 2006;46(1-2):25-33.
10. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sun CC, Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol.* 2004;95(1):133-8.
11. Niwa K, Tagami K, Lian Z, Onogi K, Mori H, Tamaya T. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG.* 2005;112(3):317-20.
12. oncoline 2014 [updated 7/1/2014. Available from: www.oncoline.nl.
13. Porter ME. What is value in health care? *The New England journal of medicine.* 2010;363(26):2477-81.
14. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(4):266-12.
15. Yamazawa K, Hirai M, Fujito A, Nishi H, Terauchi F, Ishikura H, et al. Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer. *Hum Reprod.* 2007;22(7):1953-8.
16. Simpson AN, Feigenberg T, Clarke BA, Gien LT, Ismiil N, Laframboise S, et al. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):229-33.
17. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2003;102(4):718-25.
18. Ota T, Yoshida M, Kimura M, Kinoshita K. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15(4):657-62.
19. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2007;25(19):2798-803.
20. van Gent MDJM, Kagie MJ, Trimbos JB. No surgery for Low-Grade Endometrial Cancer in Women with a Desire to Preserve Fertility. *Journal of gynecologic Surgery.* 2012;28(6):389-98.
21. Larson DM, Johnson KK, Broste SK, Krawisz BR, Kresl JJ. Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1995;86(1):38-42.
22. van Gent MDJM, Kagie MJ, Trimbos JB. Conservatieve behandeling van endometriumcarcinoom bij patiënten met kindervens. *NTOG.* 2009;122(maart):33-6.
23. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(1):2-30.