



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Epitheliaal Ovariumcarcinoom

Inhoudsopgave

Epitheliaal Ovariumcarcinoom	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Ovariumcarcinoom	4
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Algemeen	5
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Epidemiologie en Etiologie	9
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Typering ovariumtumoren	11
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Screening	12
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Prognose	13
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Diagnostiek	15
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Lichamelijk onderzoek	16
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Laboratorium onderzoek	17
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Beeldvormend onderzoek	18
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Voorspelling operabiliteit	22
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Pathologie	25
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Verslaglegging	27
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - WHO classificatie	29
Protocollaire verslaglegging PALGA	31
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Behandeling laag stadium (I t/m IIa)	33
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Chirurgie (laag stadium)	34
Lymfekliersampling vs lymfeklierdissectie met uitzondering van het mucineuze ovariumcarcinoom expansieve type	36
Lymfadenectomie bij patiënten met een invasief mucineus ovariumcarcinoom	43
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Chemotherapie (laag stadium)	52
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Behandeling hoog stadium (IIb - IV)	57
Diagnostische laparoscopie voorafgaand aan primaire debulking bij patiënten met verdenking stadium IIB-IV ovariumcarcinoom	58
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Chirurgie (hoog stadium)	66
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - HIPEC (hoog stadium)	68
Intraveneuze chemotherapie (hoog stadium) bij epitheliaal ovariumcarcinoom	75

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Inductiechemotherapie met interventie chirurgie	76
Wekelijks paclitaxel/carboplatin versus driewekelijks paclitaxel/carboplatin bij FIGO-stadium IIB-IV primair epitheliaal ovariumcarcinoom	79
Intraperitoneale chemotherapie (hoog stadium) bij epitheliaal ovariumcarcinoom	85
Intraperitoneale (IP) chemotherapie na primaire (ten minste) optimale debulking hoog stadium ovariumcarcinoom	86
Intraperitoneale (IP) chemotherapie na NACT (Neo-adjuvante chemotherapie) en intervaldebulking hoog stadium ovariumcarcinoom	94
Bevacizumab bij de primaire behandeling van stadium III-IV epitheliaal ovariumcarcinoom	101
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Nazorg en nacontrole	108
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Recidief	109
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Cytoreductieve chirurgie	111
PARP remmers bij recidief ovariumcarcinoom	114
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Verpleegkundige en ondersteunende zorg	122
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Waarde structurele begeleiding	123
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Communicatie en voorlichting	128
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Organisatie van zorg	130
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - TNM/FIGO classificatie	137

Startpagina - Ovariumcarcinoom

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met eierstokkanker. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Screening van de bevolking op eierstokkanker
- De prognose van eierstokkanker
- Welke onderzoeken patiënten moeten ondergaan bij (verdenking op) eierstokkanker
- Pathologisch onderzoek bij eierstokkanker (onderzoek van bij patiënten weggenomen weefsels of cellen)
- Alle vormen van behandeling voor patiënten met eierstokkanker in verschillende stadia
- Welke behandelopties er zijn indien eierstokkanker terugkomt na eerdere behandeling
- De nacontrole en nazorg van patiënten met eierstokkanker
- Verpleegkundige en ondersteunende zorg bij eierstokkanker
- Communicatie en voorlichting bij eierstokkanker
- Organisatie van de zorg bij eierstokkanker

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met eierstokkanker.

Voor patiënten

Een ander woord voor ovariumcarcinoom is eierstokkanker. Globaal bestaan er drie typen van kwaadaardige gezwellen aan de eierstok. Epitheliale eierstokkanker is er één van en is de meest voorkomende vorm. Het is een tumor die ontstaat uit de buitenste laag cellen van de eierstok. In het begin van de ziekte geeft eierstokkanker vaak weinig klachten. Als gevolg hiervan wordt deze vorm van kanker vrijwel nooit vroeg ontdekt. In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 1300 vrouwen eierstokkanker.

Meer informatie over eierstokkanker is te vinden op [kanker.nl](https://www.kanker.nl):

<https://www.kanker.nl/kankersoorten/eierstokkanker/wat-is/eierstokkanker>

Bij deze richtlijn zijn keuzekaarten ontwikkeld. Een keuzekaart kan helpen bij het maken van keuzes over screening, diagnose en behandeling in het kader van samen beslissen. Meer informatie over opties voor medische nazorg (nacontroles) bij gevorderde eierstokkanker kunt u vinden op de [keuzekaart](#).

Meer informatie over behandelmogelijkheden bij hoog stadium eierstokkanker kunt u vinden op de [keuzekaart](#).

Indicatoren

Zie voor de meest recente informatie over indicatoren DICA/DGOA: <https://dica.nl/dgoa/home> en het SONCOS normeringsrapport: <https://www.soncos.org/kwaliteit/normeringsrapport/>.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Algemeen

Aanleiding

In 2004 zijn 11 landelijke **consensusbased** richtlijnen voor gynaecologische (pre)maligniteiten via de website [oncoline](#) beschikbaar gekomen. Deze richtlijnen zijn opgesteld door een multidisciplinaire Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie (CRGO), opgericht op initiatief van de Werkgroep Oncologische Gynaecologie (WOG) van de Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). De CRGO is samengesteld uit vertegenwoordigers van de specialismen gynaecologie, medische oncologie, radiotherapie en pathologie, waarbij de leden afkomstig zijn uit het hele land.

Het was de uitdrukkelijke wens van de CRGO om de bestaande richtlijnen niet alleen actueel te houden, maar deze uiteindelijk ook om te zetten naar een **evidencebased** richtlijn. De onderdelen van de richtlijn die evidencebased gemaakt zijn, zijn herkenbaar aan het gebruik van de onderdelen "conclusies", "overwegingen" en "aanbevelingen". Om diverse redenen (incidentie, multidisciplinaire therapeutische benadering, slechte prognose) is gekozen om de richtlijn epitheliale ovariumtumoren als eerste te gaan vertalen naar een evidencebased structuur.

Voor het opstellen van de richtlijn ovariumcarcinoom werd een commissie samengesteld bestaande uit een aantal leden van de CRGO aangevuld met vertegenwoordigers vanuit de Nederlandse Federatie Kankerpatiëntenverenigingen (NFK), Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN) afdeling oncologie, Nederlandse Vereniging Psychosociale Oncologie (NVPO) en het Nederlands Instituut voor Psychologen (NIP). De richtlijn is in 2009 op Oncoline verschenen. In 2012 zijn twee uitgangsvragen wegens het uitkomen van nieuwe evidence gereviseerd. Ook is toen vanwege het verschijnen van de richtlijn Herstel na kanker het hoofdstuk follow-up aangepast tot een nieuw hoofdstuk nazorg en nacontrole.

In 2018 is de module 'Zorg voor gevolgen van epitheliaal ovariumcarcinoom (behandeling) en nacontrole' bestaand uit de modules 'Nazorg en Nacontrole' en 'Signaleren van klachten, inventariseren van zorgbehoeften en verwijzen' verschenen.

In december 2018 is de module HIPEC toegevoegd aan behandeling hoog stadium ovariumcarcinoom.

In april 2020 zijn de volgende uitgangsvragen toegevoegd:

- Welke plaats heeft Bevacizumab in de primaire behandeling van patiënten met een stadium III-IV epitheliaal ovariumcarcinoom?
- Welke plaats heeft intraperitoneale chemotherapie (IP) in de behandeling van patiënten met een primair ovariumcarcinoom? Zowel na primaire als interval debulking.
- Welke waarde hebben wekelijkse schema's paclitaxel/ carboplatin ten opzichte van het driewekelijkse schema paclitaxel/carboplatin in de behandeling van patiënten met primair epitheliaal ovariumcarcinoom FIGO-stadium IIB-IV?

Het streven is om in juli 2020 de volgende uitgangsvragen toe te voegen:

- Is een diagnostische laparoscopie bij patiënten met verdenking stadium IIB – IV ovariumcarcinoom, die

op basis van conventionele work-up geschikt worden geacht voor een primaire debulking, een effectieve en veilige methode om de resectabiliteit te voorspellen en daarmee het aantal incomplete primaire debulkingen en daarmee onnodige ingrepen te verminderen?

- Welke waarde hebben PARP remmers als onderhoudsbehandeling bij de behandeling van patiënten met een recidief ovariumcarcinoom?
- Welke plaats heeft chirurgie in de behandeling van recidief ovariumcarcinoom? Tevens is het streven om in juli 2020 de volgende uitgangsvraag te updaten: Is het verrichten van lymfekliersampling bij patiënten met laagstadium I t/m IIA voldoende of dient er een complete pelviene en para-aortale lymfeklierdissectie plaats te vinden?

Tevens is het streven om in juli 2020 de volgende uitgangsvraag te updaten:

- Is het verrichten van lymfekliersampling bij patiënten met laagstadium I t/m IIA voldoende of dient er een complete pelviene en para-aortale lymfeklierdissectie plaats te vinden?

Oncoline telt momenteel 14 gynaecologische oncologische richtlijnen. Deze richtlijnen bestrijken de gynaecologische oncologische zorg. De revisie van richtlijnen is nu een langlopend en kostbaar proces. De wens van de pijler oncologie is om dit proces te herstructureren met als doel: snelle en zorgvuldige actualisatie van richtlijnen en actuele, state of the art richtlijnen conform richtlijn criteria 2.0. Het proces, de onderbouwing en keuzes dienen transparant weergegeven te worden. In 2018 heeft de NVOG de procedure en de structuur omtrent de revisie van richtlijnen aangepast.

Commissie richtlijnen Gynaecologische oncologie (CRGO)

De CRGO is een commissie die is ingesteld door de pijler oncologie van de NVOG. Deze bestaat uit leden die gemandateerd zijn door de betrokken verenigingen (NVOG, NVMO/NIV, NVRO, NVvP, SIG V&VN, stichting Olijf). De CRGO houdt toezicht over het proces en zal akkoord geven voor revisie in samenspraak met de commissie kwaliteitsdocumenten en het dagelijks bestuur van de pijler oncologie. Daarnaast accorderen zij de samenstelling van de expertgroep van elke richtlijn (in samenspraak met de wetenschappelijke vereniging). De leden van de CRGO zullen een belangenverklaring ondertekenen.

Gynaecologische oncologische centra

Deze centra zijn verantwoordelijk voor één of meerdere richtlijnen. Het centrum is verantwoordelijk voor het up to date houden van de richtlijn. Bij revisie van de richtlijn stellen zij een expertgroep samen die ter accordering wordt voorgelegd aan de CRGO. Daarnaast leggen zij de onderwerpen van revisie voor aan CRGO, commissie kwaliteitsdocumenten en pijler oncologie van de NVOG. Het 'centrum' bestaat uit een multidisciplinair team (o.a. gynaecoloog oncoloog, radiotherapeut, medisch oncoloog, patholoog).

Multidisciplinaire expertgroep

In de expertgroep zit bij voorkeur een afvaardiging van elke regio en meerdere disciplines. De expertgroep bepaalt de afbakening van het onderwerp, zorgt voor onderbouwing en formuleert de conclusies en aanbevelingen voor de richtlijndatabase conform criteria Richtlijn 2.0. De leden van de expertgroep zullen ook een belangenverklaring ondertekenen en overleggen met CRGO.

Regionale tumorwerkgroepen

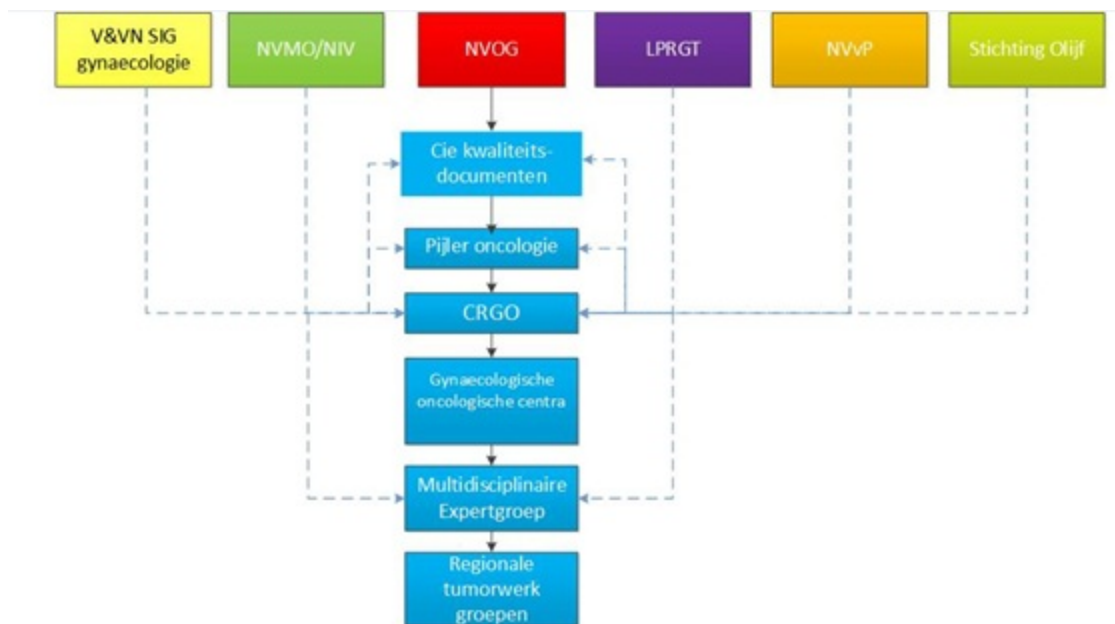
De regionale tumorwerkgroepen zijn landelijk dekkend en multidisciplinair. Zij dragen in overleg met het gynaecologisch centrum leden aan voor de expertgroep. Zij dragen bij aan implementatie en verspreiding van de richtlijn.

Beroepsverenigingen

De gereviseerde modules/richtlijnen zullen ter consultatie/commentaar voorgelegd worden aan de betrokken beroepsverenigingen. Het gebundeld commentaar wordt verwerkt door de expertgroep. De gereviseerde modules worden ter autorisatie voorgelegd aan de beroepsverenigingen (maximaal 6 weken).

Patiëntenvereniging

Stichting Olijf zal, voorafgaand aan de revisie, eventueel knelpunten en hiaten inbrengen bij de expertgroep en meekijken naar het patiëntenperspectief. Daarnaast zorgen zij mede voor up to date patiënten informatie van de richtlijn voor de NVOG site. Deze patiënten informatie zal mede ontwikkeld worden met het verantwoordelijk gynaecologisch oncologisch centrum.



Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Er wordt aangegeven wat, volgens de huidige maatstaven en aansluitend bij de gangbare Nederlandse praktijk, over het algemeen de beste zorg is voor patiënten met een ovariumcarcinoom. De richtlijn geeft aanbevelingen over de signalering, diagnostiek, medicamenteuze behandeling, niet-medicamenteuze behandeling, voorlichting en begeleiding van volwassen patiënten met een ovariumcarcinoom.

Specifieke doelen van deze richtlijn zijn het verkrijgen van uniformiteit met betrekking tot de signalering, diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten. Er zijn kaders nodig waarbinnen de multidisciplinaire zorg van deze patiënten kan plaatsvinden. Deze richtlijn kan tevens bijdragen aan verbeterde communicatie

tussen behandelaars onderling en tussen de patiënt en diens naasten.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een ovariumcarcinoom. Tevens wordt deze richtlijn gebruikt voor het maken van patiënten informatiemateriaal op thuisarts.nl en op kanker.nl.

Werkwijze werkgroep

GOZON (Eindhoven, Nijmegen, Maastricht) is als centrum verantwoordelijk voor de richtlijn ovariumcarcinoom. Voor iedere uitgangsvraag werd een subgroep geformeerd met vertegenwoordigers van relevante disciplines.

De werkgroep heeft gedurende een periode van ongeveer een jaar gewerkt aan de tekst voor de conceptrichtlijn. De werkgroepleden schreven in subgroepen teksten die plenair werden besproken en na verwerking van de commentaren werden geaccordeerd. De procedure van de totstandkoming van deze richtlijn is door de CRGO en de cie kwaliteit van de NVOG gecheckt en geaccordeerd.

De methodologische ondersteuning is gedaan door een methodologisch adviseur van IKNL, alsmede de redactie en de facilitaire ondersteuning.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Epidemiologie en Etiologie

Uitgangsvraag

Beschrijving van de epidemiologie en etiologie van het epitheliaal ovariumcarcinoom.

Aanbeveling

Zie "Onderbouwing" voor een beschrijving van de epidemiologie en etiologie.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Epidemiologie

De incidentie van het ovariumcarcinoom in Nederland bedraagt ongeveer 1.300 per jaar. Het aantal sterfgevallen per jaar bedraagt 1.000 [www.cijfersoverkanker.nl, 2010]. Het ovariumcarcinoom is daarmee de meest frequente oorzaak van gynaecologische kankersterfte.

Etiologie

Studies naar de biologische verklaring voor het ontstaan van het ovariumcarcinoom kunnen verdeeld worden in onderzoeken naar:

- Reproductieve factoren: deze studies tonen aan dat geen of een laag aantal kinderen de kans op een ovariumcarcinoom doen toenemen. De kans op een ovariumcarcinoom wordt met 30 tot 50% verlaagd door het gebruik van meer dan 3 jaar ovulatieremmers of meerdere zwangerschappen.
- Genetische factoren: genetisch onderzoek heeft uitgewezen dat bij familiair voorkomende ovariumtumoren genmutaties kunnen voorkomen (BRCA-1, BRCA-2, Lynch syndroom: MLH1, PMS2, MSH2, MSH6). Aangenomen wordt dat ongeveer 10% van de ovariumcarcinomen een erfelijk karakter heeft. Hierin worden twee syndromen onderscheiden: de combinatie van erfelijke ovarium- en mammacarcinomen en het Lynch syndroom waarbij in de familie vooral colon-, endometriumcarcinoom voorkomen, en ook andere niet-colorectale tumoren zoals ovariumcarcinoom.

Van de meest voorkomende ovariumcarcinomen, de hooggradige sereuze carcinomen, wordt aangenomen dat zij ontstaan uit epitheel afkomstig van de tuba Fallopii. Deze aanname komt van observaties bij vrouwen met een genetisch hoog risico op ovariumcarcinoom. Bij deze vrouwen worden in profylactisch verwijderde tubae relatief vaak voorloperstadia gevonden van het hooggradig sereus carcinoom welke niet te vinden zijn in de gelijktijdig verwijderde ovaria. Daarnaast worden bij vrouwen met (sporadische) ovariumcarcinomen dezelfde genetische mutaties gevonden in het carcinoom en de ook bij hen gevonden voorloperstadia in de tuba, wat impliceert dat de carcinomen ontstaan zijn uit deze tubaire afwijkingen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Typering ovariumtumoren

De (maligne) ovariumtumoren zijn onder te verdelen in:

1. borderline tumoren
2. ovariumcarcinomen
3. niet-epitheliale maligne tumoren

Deze richtlijn gaat uitsluitend over het ovariumcarcinoom.

Het ovariumcarcinoom metastaseert vroeg intraperitoneaal. Dit hangt samen met de intraperitoneale lokalisatie van de ovaria, de exfoliatieve groei van het ovariumcarcinoom en de versleping van de tumorcellen door de voortdurende stroom van de peritoneale vloeistof langs de ovaria. Door deze vroege (micro)metastasering in de buikholte, kan het onderscheid tussen een vroeg stadium ovariumcarcinoom en een subklinisch stadium III alleen door een uitgebreide en consequent uitgevoerde chirurgische stadiëring worden gemaakt. Daarbij blijkt dat bij 25% van de optimaal gestadiëerde patiënten met een klinisch laag stadium ovariumcarcinoom, de tumor zich buiten de ovaria heeft uitgebreid. Om te bepalen welke patiënten met adjuvante chemotherapie behandeld moeten worden, is een optimaal uitgevoerde stadiëringsoperatie essentieel.

Metastasen van andere tumoren naar het ovarium

Zowel het mammacarcinoom als tumoren van de tractus digestivus (Krukenberg-tumor) en de schildklier kunnen naar de ovaria metastaseren (soms als enige metastase). Deze tumoren zijn over het algemeen minder gevoelig voor de chemotherapie voor het ovariumcarcinoom. Een goede pathologische beoordeling van de tumor in het ovarium is dan ook van essentieel belang. Wanneer er sprake is van een solitaire metastase in het ovarium heeft chirurgie de voorkeur.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Screening

Uitgangsvraag

Dient er screening te plaats te vinden op ovariumcarcinoom in de algemene populatie?
Wat zijn de indicatie voor gerichte screening?

Aanbeveling

In "Onderbouwing" staat screening op ovariumcarcinoom beschreven.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

In verband met het ontbreken van de mogelijkheid om in een vroeg stadium het ovariumcarcinoom op te sporen is tot op heden screening in de algemene populatie niet zinvol. Alleen vrouwen met een hoog risico op erfelijk eierstokkanker worden momenteel jaarlijks gescreend met behulp van gynaecologisch onderzoek, vaginale echografie en serum CA 125. In negen cohortstudies, waarvan drie prospectieve en zes retrospectieve, naar de effectiviteit van ovariële screening bij vrouwen met een BRCA1/2 mutatie bleek deze screening echter niet effectief. Ook een groot retrospectief Nederlands onderzoek laat geen reductie in mortaliteit zien en stelt daarmee de screening ter discussie.(link naar [standpunt erfelijke tumoren NVOG](#))

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Prognose

Uitgangsvraag

Wat is de prognose van het epitheliaal ovariumcarcinoom en wat zijn prognostische factoren?

Aanbeveling

In "Onderbouwing" staat prognostische informatie over het epitheliaal ovariumcarcinoom beschreven.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

De belangrijkste prognostische factor voor het ovariumcarcinoom is het FIGO stadium. Patiënten met een laag stadium, FIGO I-IIa, hebben een vijfjaars overleving van 75%-100%. De vijfjaars overleving van patiënten met een hoog stadium, FIGO IIb-IV, bedraagt 20%-60%.

Bij de lage stadia: stadium Ia, Ib, Ic, IIa, zijn de differentiatie graad en de volledigheid van de stadiëring de belangrijkste prognostische factoren voor overleving en recidief vrije overleving. Het histologische tumortype is alleen van prognostische betekenis voor de overleving.

- Lage risicogroep: goed gedifferentieerde tumoren (G1) en volledige stadiëring: vijfjaarsoverleving 90-100%.
- Hoge risicogroep: matig en slecht gedifferentieerde (G2-3) en volledige stadiëring: vijfjaarsoverleving 78-85%.

Bij de hoge stadia, stadium IIb, IIc, III, IV, zijn de belangrijkste prognostische factoren:

- Het FIGO-stadium.
- De differentiatiegraad van de tumor.
- De Karnofsky-index.
- De diameter van de grootste laesie na de primaire debulkingoperatie.

De prognose en het beloop van het tubacarcinoom en het extra-ovarieel carcinoom zijn vergelijkbaar met die van het ovariumcarcinoom. De indeling en de behandeling is dan ook hetzelfde.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Diagnostiek

Uitgangsvraag

Hoe dient de diagnostiek naar het epitheliaal ovariumcarcinoom te verlopen?

Aanbeveling

Het ovariumcarcinoom geeft doorgaans pas laat in het verloop van de ziekte klachten. Daardoor heeft 70% van de vrouwen met een ovariumcarcinoom bij diagnose al een hoog stadium (stadium II b, c, III of IV). De klachten zijn meestal aspecifiek en bestaan uit:

- Vage gastro-intestinale klachten.
- Toename van de buikomvang.
- Mictie- of defaecatieproblemen.

Soms wordt een ovariumcarcinoom gevonden doordat de tumor een acute buik veroorzaakt ten gevolge van een ruptuur van een cyste of steeldraai.

Specifieke aspecten van de diagnostiek staat beschreven in diverse submodules.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Lichamelijk onderzoek

Uitgangsvraag

Wat zijn belangrijke bevindingen bij lichamelijk onderzoek naar epitheliaal ovariumcarcinoom?

Aanbeveling

In "Onderbouwing" wordt het lichamelijk onderzoek bij epitheliaal ovariumcarcinoom beschreven.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Belangrijke bevindingen bij lichamelijk onderzoek kunnen zijn:

- Een ruimte-innemend proces in het kleine bekken.
- Palpabele massa in de bovenbuik.
- Ascites en/of pleuravocht.
- Een (toegenomen) prolaps van uterus en/of vagina ten gevolge van een ruimte-innemend proces.
- Een vergrote supraclaviculaire lymfklier

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Laboratorium onderzoek

Uitgangsvraag

Waar dient het laboratoriumonderzoek in de diagnostiek naar epitheliaal ovariumcarcinoom uit te bestaan?

Aanbeveling

In "Onderbouwing" staat het laboratoriumonderzoek bij (verdenking op) epitheliaal ovariumcarcinoom beschreven.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

- Routine bloedonderzoek
- Tumormarkers:
 - CA 125
 - Optioneel (afhankelijk van pre operatieve bevindingen) CEA

Bij 80% van de vrouwen met een ovariumcarcinoom is de tumormerkstof CA 125 in het serum verhoogd. Dit geldt in mindere mate voor mucineuze tumoren. Bij patiënten met een laag stadium is de CA 125 serumwaarde slechts bij 45% van de gevallen verhoogd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Beeldvormend onderzoek

Uitgangsvraag

Hoe dient het beeldvormend onderzoek bij (verdenking op) epitheliaal ovariumcarcinoom te verlopen?

Aanbeveling

In "Onderbouwing" wordt het beeldvormend onderzoek beschreven. De voorspelling van operabiliteit wordt in een submodule beschreven.

Overwegingen

Er zijn zes artikelen (zie de evidence tabellen) gevonden die voldeden aan de selectiecriteria. Al deze studies zijn retrospectief, wat een aantal beperkingen met zich meebrengt.

Ten eerste is er het gevaar voor selectiebias: het valt op dat er van het grote aantal beschikbare patiënten per artikel, slechts een kleine selectie gebruikt wordt voor de analyse, namelijk alleen die patiënten die geopereerd zijn en bij wie vooraf een CT scan is gemaakt. De analyse is dus steeds gebaseerd op een klein deel van de 'advanced ovarian cancer' patiënten. Hierbij is het aannemelijk dat er een selectiebias is opgetreden. Immers, alle patiënten die in de analyses zijn opgenomen zijn geopereerd, de groep die niet geopereerd wordt om wat voor een reden dan ook, wordt niet in de analyse meegenomen. Hetzelfde geldt voor degenen die geen CT scan ondergingen.

Er is nergens een format gehanteerd om de compleetheid van chirurgie aan te geven. Meeste studies geven geen informatie over de chirurgische expertise van de gynaecologen.

Het belangrijkste probleem met de hier gepresenteerde studies is dat de modellen die zijn ontwikkeld, niet zijn gevalideerd in een prospectieve serie, met uitzondering van de studie van Axtell (2007 [\(1\)](#)). Echter Axtell laat zien dat een model dat op de ene serie is ontwikkeld en bruikbaar lijkt, een veel lagere voorspellende waarde heeft wanneer het prospectief wordt toegepast.

Onderbouwing

Conclusies

Het is niet aangetoond dat er op grond van preoperatieve beeldvorming een goede inschatting gegeven kan worden met betrekking tot de chirurgische resectabiliteit. Wel zijn er een aantal systemen ontworpen op basis van retrospectieve data en geselecteerde populaties. Elk van deze systemen heeft een matige voorspellende waarde en is op één na (Axtell 2007 [\(1\)](#)), niet prospectief getoetst. Daarom kan op grond van deze studies geen voorkeur worden uitgesproken voor een van deze score systemen.

Niveau 3: C Axtell 2007 (1)

Samenvatting literatuur

Echografisch onderzoek

Abdominale en/of transvaginale echografie: via echografisch onderzoek kunnen de grootte en het aspect van de tumor worden bepaald. Echografische kenmerken van een maligne ovarium tumor zijn:

- Multiloculariteit.
- Septumdikte meer dan 3 mm. Niet scherp begrensd.
- Echodens partijen.
- Papillair vormsel in de cysteholte.
- Ascites.

Steeds vaker wordt gebruik gemaakt van de RMI (Risk of Malignancy Index) voor de preoperatieve differentiaal diagnostiek bij een adnextumor. Bij een cut-off waarde van 200 kan met een sensitiviteit van 70-75% en een specificiteit van 85-90% de diagnose ovariumcarcinoom (inclusief borderlinetumoren) worden gesteld.

Echo - criteria (U)		Menopauze status (M)		
- multiloculair	1	premenopauzaal	▶	1
- echodens partijen	1	postmenopauzaal	▶	3
- bilateraal	1			
- ascites	1			
- intra-abdominale meta's	1	Serum CA 125 (E/ml) ▶		
totaal	..			
Score	0	▶	1	RMI = U x M x CA125
	1	▶	1	
	≥2	▶	3	

Tabel van Tingulstadt

De andere echografische beoordeling die in veel klinieken wordt gebruikt is de techniek van de simple rules volgens IOTA (International Ovarian Tumour Analysis) criteria, eenvoudige vuistregels gebaseerd op 10 echografische kenmerken om goedaardige van kwaadaardige cysten te kunnen onderscheiden) [Timmerman D et al] en het ADNEX (Assessment of Different NEoplasias in the adneXa)-model (gebaseerd op 9 klinische en echografische karakteristieken [Van Calster B et al]. Wanneer er 1 of meerdere B-kenmerken van toepassing zijn op de cyste en geen M-kenmerken, kan deze als benigne worden bestempeld. Wanneer er 1 of meerdere M-kenmerken van toepassing zijn en geen B-kenmerken, kan de cyste als maligne worden bestempeld. Benigne kenmerken Maligne Kenmerken B1 – uniloculaire cyste M1 – onregelmatig solide B2 – grootste solide component met grootste diameter < 7mm M2 – aanwezigheid van ascites B3 – aanwezigheid

van akoestische schaduw M3 – minstens 4 papillaire structuren B4 – gladwandige multiloculaire cyste met maximale diameter < 100mm M4 – onregelmatige multiloculair-solidecyste met maximale diameter ≥ 100mm B5 – geen vascularisatie M5 – zeer sterke vascularisatie (color score 4) Het ADNEXmodel bevat drie klinische en zes echografischevariabelen. Voor het gebruik van het ADNEX-model dient men te steunen op software voor het berekenen van het voorspelde risico. Deze is vrij toegankelijk online via de IOTA-website (www.iotagroup.org).

	Variabele	Antwoord
Klinisch	Leeftijd	In aantal jaar
	CA125	Exacte waarde in IU/ml
	Type centrum**	Oncologisch/niet-oncologisch
	Maximale diameter letsel	In mm
	Proportie solide weefsel	Grootste diameter van grootste solide deel in het letsel in mm
Echografisch	Aanwezigheid van > 10 loculi	Ja of nee
		0
		1
	Aantal papillaire projecties	2
		3
		>3
	Aanwezigheid van akoestische schaduw.	Ja / nee
	Aanwezigheid van ascites	Ja / nee

Wij verwijzen naar de richtlijn het vergrote ovarium voor verdere toelichting en gebruik van beide laatst genoemde tabellen. Zij adviseren het volgende: Overweeg voor differentiatie tussen benigne en maligne adnexpathologie bij een vergroot ovarium gebruik te maken van het International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) ADNEX model (cutoff 40%) in plaats van de huidige Risk of Malignancy Index (RMI) (cutoff 200). Gebruik het IOTA ADNEX alleen bij adequate kennis van de noodzakelijk IOTA echo variabelen.

X-thorax / CT Thorax

Hiermee kunnen pleuravocht, longmetastasen en/of mediastinale lymfklieren worden aangetoond.

CT-scan abdomen

Met behulp van een CT scan kan de verdere uitbreiding in het lichaam bepaald worden. We denken daarbij in het bijzonder aan metastasen in omentum, lever, milt en retroperitoneum. Het is niet aangetoond dat op grond van preoperatieve beeldvorming een goede inschatting gemaakt kan worden met betrekking tot de chirurgische resectabiliteit. In de volgende paragraaf: Voorspelling operabiliteit, is op een evidencedbased manier uitgezocht of *beeldvormende diagnostiek toegevoegde waarde bij een patiënt met een gevorderd stadium ovariumcarcinoom m.b.t. de preoperatief in te schatten kans op een optimale debulking (resttumor < 1 cm)? Zo ja, onder welke voorwaarde (echo, CT, MRI)?*

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - Axtell AE, Lee MH et al. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. J Clin Oncol. 2007 Feb 1;25(4):384-9.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Voorspelling operabiliteit

Uitgangsvraag

Hoe kan bij (verdenking op) epitheliaal ovariumcarcinoom de operabiliteit worden ingeschat middels beeldvormend onderzoek?

Heeft beeldvormende diagnostiek toegevoegde waarde bij een patiënt met een gevorderd stadium ovariumcarcinoom m.b.t. de preoperatief in te schatten kans op een optimale debulking (resttumor < 1 cm)? Zo ja, onder welke voorwaarde (echo, CT, MRI)?

Aanbeveling

Er zijn geen objectieve beeldvormende criteria voor handen om de resectabiliteit te voorspellen.

Hierbij wordt de volgende kanttekening gemaakt. Met behulp van beeldvorming zoals echo of CT-scan, kan men preoperatief geïnformeerd raken over de uitgebreidheid van de ziekte bij start van de behandeling waardoor de behandelingsstrategie en de plaats van chirurgie eventueel aangepast kan worden.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Inleiding

De standaard behandeling voor patiënten met ovarium carcinoom bestaat uit een combinatie van chirurgie en chemotherapie. In principe wordt er een primaire debulking verricht waarna er minimaal zes kuren chemotherapie (paclitaxel carboplatin) gegeven wordt. Tijdens de primaire debulking moet het doel zijn: een complete debulking waarbij er geen macroscopische ziekte achterblijft, indien dit mogelijk is een optimale debulking waarbij tumorresten <1 cm achtergelaten worden. Voor het preoperatief voorspellen van resectabiliteit van ovariumcarcinoom zijn verschillende beeldvormende technieken beschreven. Onder resectabiliteit wordt verstaan een succesvolle cytoreductieve operatie waarbij bij voorkeur een complete debulking wordt bereikt, of een optimale debulking (tumorresten <1 cm).

Bij patiënten met gevorderd stadium ovariumcarcinoom, waarbij zeer uitgebreide ziekte aanwezig is en bij wie het niet waarschijnlijk is dat er een complete debulking verricht kan worden is het niet zeker dat de standaard behandeling de beste is. Deze patiënten zouden mogelijk gebaat zijn bij inductie chemotherapie, gevolgd door een intervaldebulking na drie kuren, waarna de overige drie kuren gegeven worden. Het is de vraag of deze groep patiënten door beeldvormende diagnostiek te selecteren is zodat voorkomen kan worden dat patiënten onnodig een (primaire) ingreep ondergaan.

Samenvatting van de literatuur

In een retrospectieve studie onder 65 patiënten met FIGO stadium II/IV werden CT scans gereviseerd en 14 radiologische criteria gehanteerd die een voorspellende waarde zouden kunnen hebben voor resectabiliteit.

De aanwezigheid van diafragma laesies en metastasen op het mesenterium van de dikke darm op CT scan bleken sterke voorspellers voor de aanwezigheid van irresectabiliteit. De combinatie van deze twee predictoren had een sensitiviteit van 79% en een specificiteit van 75% ten aanzien van irresectabiliteit. Echter toen bij validatie op twee andere series deze twee predictoren prospectief werden toegepast, daalden de sensitiviteit en specificiteit aanzienlijk [Axtell, 2007 (1)].

In een retrospectieve studie [Bristow, 2000 (2)] onder 41 patiënten met een FIGO stadium III/IV ovariumcarcinoom werden retrospectief alle preoperatieve CT scans op 25 items beoordeeld, geblindeerd voor de uitkomst van de operatie. Er werden negen onderwerpen geselecteerd waaraan twee punten werden toegekend, en vijf onderwerpen die één punt kregen (op basis van specificiteit, *positief voorspellende waarde (PPV)* en *negatief voorspellende waarde (NPV)*). Een Predictive Index Score werd opgesteld waarbij in geval van ≥ 4 het model een goede voorspelling gaf van irresectabiliteit (accuratesse 93%, sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 85%). $PPV \geq 4$ is 88% (hetgeen betekent dat 12% van de patiënten irresectabel geacht wordt maar toch optimaal gedebulked kan worden), NPV was 100%. Nadelen: Het model is opgesteld op basis van een (te) kleine, selecte groep patiënten (selectiebias), het model is niet prospectief gevalideerd op een andere serie.

Dowdy (2004 (3)) onderzocht CT scans van 87/321 patiënten in een retrospectieve studie. Van de 17 lokalisaties van tumor op CT scan had in een univariate analyse alleen de diffuse peritoneale verdikking op CT scan een hoge voorspellende waarde voor irresectabiliteit ($P=0.0001$). Maar in een multi modaliteit model met ascites was de PPV zonder ascites 57%, met ascites slechts 68% en met tevens diafragma laesies 79% (met een sensitiviteit van respectievelijk 64%, 52% en 44%). Nadeel: selectie van geopereerde patiënten; matige effectiviteit; het model is niet prospectief gevalideerd op een andere serie.

Everett (2004 (4)) beschreef in een retrospectieve serie van 56 patiënten (van de 252) dat 3 lokalisaties van ziekte (omentum, peritoneum en ascites) significant vaker voorkwamen bij patiënten met suboptimale debulking. Nadelen van deze studie: slechts 20% van alle behandelde patiënten is geïncludeerd in de studie (selectie bias), en het model is niet prospectief gevalideerd op een andere serie.

Byrom (2002 (5)) beschrijft een retrospectieve serie van 77 patiënten die laparotomie ondergingen ivm ovariële tumor met daaraan voorafgaand een CT scan. 51 patiënten hadden een ovariumcarcinoom en 25 residu na chirurgie. Parameters die geassocieerd waren met residu na chirurgie waren: ascites, omental cake, tumor deposities mesenteriaal, paracolisch en op diafragma, evenals pleuravocht (sensitiviteit 88%, specificiteit 98%). Nadelen studie: cave selectiebias, omdat alleen patiënten bij wie een CT was gedaan in studie zijn opgenomen, parameters zijn niet prospectief getest, geen informatie over chirurgie.

CT en MRI zijn gelijkwaardig in de voorspelling van ziekte [Quayyum 2005 (6)].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Axtell A, Lee, M.H., Bristow, R.E. et al; Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreductions in patients with advanced ovarian cancer. *Cancer*. 2000 Oct 1;89(7):1532-40.

- 2 - Bristow RE, Duska, L.R., Lambrou, N.C. et al; A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography . Cancer. 2000 Oct 1;89(7):1532-40.
- 3 - Dowdy SC, Mullany, S.A., Brandt, K.R. et al, The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. Cancer. 2004 Jul 15;101(2):346-52.
- 4 - Everett EN, Heuser, C.C., Pastore, L.M. et al, Predictors of suboptimal surgical cytoreduction in women treated with initial cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol. 2005 Aug;193(2):568-74
- 5 - Byrom J, Widjaja E et al. Can pre-operative computed tomography predict resectability of ovarian carcinoma at primary laparotomy? BJOG. 2002 Apr;109(4):369-75
- 6 - Qayyum A, Coakley, F.V., Westphalen, A.C. et al, Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. Gynaecologic oncology 2005 Feb;96(2):301-6.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Pathologie

Uitgangsvraag

Hoe dient het PA onderzoek naar epitheliaal ovariumcarcinoom te verlopen?

Aanbeveling

Bij "Onderbouwing" wordt het pathologisch onderzoek beschreven.
Gradering, verslaglegging en de WHO classificatie worden beschreven in submodules.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

De diagnose ovariumcarcinoom kan alleen door histologisch onderzoek worden gesteld.

Het stadium wordt veelal chirurgisch vastgesteld, met uitzondering van stadium IV waarbij een CT-scan meestal de aanvullende informatie over de extraperitoneale metastasen geeft. Voor de diagnose stadium IV dient genoemde lokalisatie wel cytologisch of histologisch bevestigd te worden. De stadiumindeling is onder andere noodzakelijk voor het vaststellen van de juiste behandeling en het inschatten van de prognose.

Vriescoupe diagnostiek

Het verrichten van vriescoupe-onderzoek heeft alléén zin indien hierdoor het beleid tijdens de operatie wordt beïnvloed. Indien u een vriescoupe aanvraagt, is het goed u te realiseren dat het vaak moeilijk is om het tumortype of de infiltratie vast te stellen. Het verschil tussen een graad 1 tumor en een borderline tumor, en tussen een niet-epitheliale tumor en een slecht gedifferentieerde epitheliale tumor is vaak moeilijk vast te stellen. Bij jonge patiënten kan de uitslag van deze beoordeling bepalend zijn voor het behoud van de fertiliteit. Vanwege de grote belangen is het daarom aanbevolen om bij jonge vrouwen in de fertiele levensfase dit soort belangrijke beslissingen op basis van de definitieve pathologische diagnose te nemen. Daarmee wordt bewust het risico genomen dat een tweede laparotomie nodig is. Dit is echter acceptabeler dan een achteraf onnodige castratie.

Bij vrouwen met kinderwens en een stadium I ovariumcarcinoom die volledig zijn gestadiëerd, kunnen de uterus en het niet-aangedane adnex behouden blijven. De kans op dubbelzijdigheid ligt weliswaar rond de 25% voor het sereuze carcinoom en rond de 10% voor het mucineuze carcinoom, maar het gaat zelden om occulte lokalisaties. Als het andere ovarium er normaal uitziet is de kans op bilateraliteit kleiner dan 5%. Als het contralaterale ovarium er niet normaal uitziet dient er wel een wigexcisie te worden genomen van het afwijkende gebied.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Verslaglegging

Uitgangsvraag

Hoe dient de verslaglegging van het pathologisch onderzoek bij epitheliaal ovariumcarcinoom te geschieden?

Aanbeveling

Bij "Onderbouwing" worden diverse kenmerken van de histopathologische verslaglegging van ovariumtumoren besproken.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Histopathologische verslaglegging ovarium tumoren:

Macroscopie:

- Diameter tumor, uniloculair of bilateraal
- Andere tumorlokalisaties, Grootte
- Kapselstatus, intact, ruptuur of doorgroei van tumor
- Aspect op snede, uniloculair, multicysteus, solide partijen

Microscopie:

- Classificatie
- Graad
- Microscopische doorgroei kapsel
- Tumorlokalisatie in biopten
- Tumor in lymfklieren, aantal specificeren naar lokalisatie.

Gezien de grote variabiliteit binnen een tumor is het maken van voldoende coupes obligaat, minimaal één coupe per cm diameter. Het verdient aanbeveling om de coupes met kapsel als zodanig gescheiden te markeren.

Voor het onderzoek van tuba en fimbriae wordt het SEE-FIM protocol aangeraden, voornamelijk bij BRCA-positieve en/of hooggradig sereuze tumoren.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - WHO classificatie

Uitgangsvraag

Wat is de WHO-classificatie van ovariumtumoren?

Aanbeveling

Bij "Onderbouwing" wordt de classificatie gegeven.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Sereuze tumoren

- Benigne
- Borderline / atypisch profilerend
- Maligne:
 - Laaggradig sereus carcinoom
 - Hooggradig sereus carcinoom (steeds graad 3)

Mucineuze tumoren (endocervicale en intestinale type)

- Benigne
- Borderline
- Maligne
 - Expansief of confluerend subtype
 - Destructief infiltrerend subtype

Clear cell tumoren

- Benigne
- Borderline / atypisch profilerend
- Maligne

Brenner tumoren

- Benigne
- Borderline / atypisch profilerend
- Maligne

Andere carcinomen:

- Mesonefrisch-like carcinoom
- Ongedifferentieerd en gededifferentieerd carcinoom
- Carcinosarcoom
- Mixed carcinoom

Metastasen

Ter volledigheid: onder de niet-epitheliale tumoren worden de volgende tumoren gerekend:

Gemengd maligne epitheliaal-mesenchymale tumoren

- Adenosarcoom (homoloog en heteroloog)

Mesenchymale tumoren van de ovaria:

- Laaggradig endometriaal stroma sarcoom
- Hooggradig endometriaal stroma sarcoom
- Gladde spierceltumoren
- Ovarieel myxoom
- andere mesenchymale tumoren zoals aangetroffen elders in de weke delen

Sex cord-stromal tumoren

Kiermceltumoren

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Protocollaire verslaglegging PALGA

PALGA werkt continue aan het optimaliseren van de pathologie diagnostiek en verslaglegging. De invoer van de standaardverslaglegging (Synoptic Reporting) in de pathologie door middel van landelijke protocollen is daarbij essentieel: voor iedere patiënt, in elk ziekenhuis in Nederland wordt dezelfde informatie verzameld en op een duidelijke en overzichtelijke manier gepresenteerd. De bespreking van iedere patiënt in het multidisciplinaire overleg kan zo optimaal verlopen.

Landelijke protocollen worden regelmatig geactualiseerd, centraal gedistribueerd en automatisch geïmporteerd in de protocolomgeving van het laboratorium.

Landelijke protocollen histologie:

<u>Adnexen</u> (voorheen Ovariumcarcinoom)
<u>Blaas-Urethercarcinoom</u>
<u>Cervixcarcinoom</u>
<u>Colonbiops-TEM(1)</u>
<u>ColonRectumcarcinoom</u>
<u>Endometriumcarcinoom</u>
<u>Longcarcinoom</u>
<u>Long- & Pleurabiops</u>
<u>Long - Moleculaire Bepalingen</u>
<u>Maag-Oesofaguscarcinoom</u>
<u>MammaparcinoomTotaal</u> & <u>Mammabiopsie</u>
<u>Melanoom</u>
<u>Nier-Pyelum-Uretercarcinoom</u>
<u>Oogmelanoom</u>
<u>Pancreascarcinoom</u>
<u>Plaveiselcelcarcinoom van de Huid</u>
<u>Prostaatacarcinoom</u>
<u>Prostaat - Prostaatbiopsie</u>
<u>Schildklierarcinoom</u>
<u>Schildklierpunctie</u>
<u>Testiscarcinoom</u>

Voor informatie omtrent dit protocol kunt u wenden tot : Paul Seegers, Stichting PALGA (tel. 088 - 04 02 700).
Of stuur een bericht naar paul.seegers@palga.nl of stichting@palga.nl

Werkgroep Protocollen

Om de protocolgebruikers een platform te bieden voor overleg is de werkgroep protocollen opgericht. Dit initiatief wordt gesteund door het Bestuur van de Stichting PALGA en door de NVVP/CKBU.

Alle landelijke PALGA protocollen zijn goedgekeurd door de commissie beroepsuitoefening (CBU) van de NVVP.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 21-09-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Behandeling laag stadium (I t/m IIa)

Bij het **lage stadium**, stadium Ia, Ib, Ic, IIa, zijn de differentiatie graad en de volledigheid van de stadiëring de belangrijkste prognostische factoren voor overleving en recidief vrije overleving. Het histologische tumortype is alleen van prognostische betekenis voor de overleving.

- Lage risicogroep: goed gedifferentieerde tumoren (G1) en volledige stadiëring: vijfjaarsoverleving 90-100%.
- Hoge risicogroep: matig en slecht gedifferentieerde (G2-3) en volledige stadiëring: vijfjaarsoverleving 78-85%.

Uitgangsvragen

- Hoe dient de behandeling van het epitheliaal ovariumcarcinoom in laag stadium (I - IIa) te verlopen?
- Wat is het optimale behandelingschema voor het vroeg stadium ovariumcarcinoom?

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Chirurgie (laag stadium)

Uitgangsvraag

Hoe dient de chirurgische behandeling van het laag stadium (I-IIa) epitheliaal ovariumcarcinoom te verlopen?

Aanbeveling

In "Onderbouwing" worden de richtlijnen voor o.a. de stadiëringsoperatie besproken. De chirurgische aspecten t.a.v. lymfeklieren wordt in een submodule beschreven.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Richtlijnen voor de stadiëringsoperatie:

- Mediane onder- en bovenbuiklaparotomie.
- Afname van ascites voor cytologisch onderzoek. Bij afwezigheid van ascites dient de buik te worden gespoeld met fysiologisch zout en de spoelvloeistof te worden ingestuurd voor cytologisch onderzoek.
- Inspectie en palpatie van alle sereuze oppervlakten in de buikholte.
- Uterus en adnex extirpatie (zie vriescoupe diagnostiek).
- Infracolische omentectomie.
- Stadiëringsbipten van:
 - alle plaatsen waarmee de ovariumtumor adhesief of vergroeid is.
 - alle macroscopisch verdachte plaatsen en adhaesies.
 - biopsieën van het peritoneum van:
 - het cavum Douglasi.
 - het blaasperitoneum.
 - het peritoneum van de bekkenwanden.
 - de paracolische goten links en rechts.
 - de rechter diafragmakoepeel
- Lymfkliersampling dient te bestaan uit resectie van minimaal 10 klieren en wel van de volgende klierregio's:
 - Paraaortale en paracavale lymfklieren (onder de vena renalis en boven de uitmonding van de arteria mesenterica inferior), en beiderzijds lymfklieren rond de communis, interne en externe iliacale vaten en uit de fossa obturatoria.
 - Er zijn geen aanwijzingen dat een radicale lymfadenectomie een betere overleving geeft dan een adequate lymfkliersampling.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Lymfekliersampling vs lymfeklierdissectie met uitzondering van het mucineuze ovariumcarcinoom expansieve type

Uitgangsvraag

Is het verrichten van lymfekliersampling bij patiënten met laagstadium I t/m IIA voldoende of dient er een complete pelviene en para-aortale lymfeklierdissectie plaats te vinden?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Geeft lymfekliersampling dezelfde overleving als lymfeklierdissectie?
2. Is de kwaliteit van leven gelijk?
3. Indien er alleen een lymfkliersampling gedaan wordt, wat is het minimaal aantal te verwijderen klieren?

Aanbeveling

Bij patiënten met laagstadium I t/m IIA ovariumcarcinoom wordt een adequate lymfkliersampling en geen radicale lymfadenectomie aanbevolen met uitzondering van het mucineus ovariumcarcinoom expansieve type (zie de module Mucineus ovariumcarcinoom)

De werkgroep adviseert t.a.v. de adequate lymfekliersampling tussen de 16 en 30 lymfeklieren te verwijderen, waarbij aanbevolen wordt om deze lymfklieren te verkrijgen uit verschillende lymfklierregio's: para-aortaal en paracavaal tussen de vena renalis en de arteria mesenterica inferior, de aa. iliaca communis, aa. Iliaca interna, aa iliaca externa en fossa obturatoria.

Lymfklieren worden in het algemeen verwijderd met een wisselende hoeveelheid omliggend vetweefsel; soms worden vrij grote afzonderlijke klieren verwijderd. Er zijn geen studies die de wijze waarop deze lymfklier resectiepreparaten bewerkt zijn, hebben geëvalueerd. Om die reden is de volgende aanbeveling alleen gebaseerd op algemene praktische overwegingen ten aanzien van de bewerking van deze preparaten. De lymfklieren dienen uit het vet geprepareerd te worden. Lymfklieren kleiner dan 5 mm dienen in hun geheel te worden ingesloten. Lymfklieren tussen de 5 en 10 mm worden gehalveerd en totaal ingesloten. Lymfklieren groter dan 10 mm worden gelamelleerd in dunne plakjes en totaal ingesloten. Lymfeklieren die macroscopisch door tumor ingenomen zijn, worden gesampled, maar hoeven niet totaal ingesloten te worden.

Overwegingen

Het is onmogelijk om uit de beschikbare literatuur de vragen vanuit gerandomiseerd onderzoek en daarom met voldoende bewijskracht te kunnen beantwoorden. Dit is een impliciet probleem aangezien een adequate proefopzet voor gerandomiseerd onderzoek in deze zin, onmogelijk is. Toch lijkt het, gezien de grote klinische behoefte en steeds terugkerende vraag, van belang om te formuleren wat de beschikbare evidence voor antwoord zou kunnen geven.

Uit de beschikbare literatuur is een aantal conclusies te destilleren die voor een belangrijk deel als indirect bewijs moeten worden gezien:

- Op grond van de gevonden literatuur lijkt er een schijnbare tegenstelling te zijn in enerzijds de conclusie dat een adequate lymfkliersampling tenminste tien klieren moet opleveren en anderzijds het citeren van een RCT waarin het mediaan aantal verwijderde klieren in de lymfkliersampling arm slechts 5,5 was. In die zin is de lymfkliersampling in het onderzoek van Maggioni (2006) niet adequaat te noemen.
- Toch is deze studie gebruikt omdat het de enige RCT is waarin lymfkliersampling en radicale lymfadenectomie vergeleken zijn. Bovendien wordt het ontbreken van een overlevingsverschil tussen de beide armen alleen maar sterker naarmate de lymfkliersampling minder adequaat is uitgevoerd.
- Aannemelijk is dat overleving en ziektevrije overleving verbeterd worden wanneer er lymfklieren verwijderd worden in vergelijking met geen lymfklierverwijdering [Skirnisdottir 2005; Chan 2007].
- De kans op het vinden van lymfkliermetastasen is hoger bij een groter aantal verwijderde lymfklieren [Carmino 1997; Maggioni 2006; Chan 2007].
- Lokalisatie van positieve lymfklieren in gecombineerde series zijn para-aortaal en paracavaal in ongeveer 50%, in bekken 21% en in beide lokalisaties in 25%. Dit illustreert het belang van de para-aortale en paracavale route als eerste metastaseringsweg [Takeshima 2005].
- Er is een positieve correlatie tussen het aantal positieve lymfklieren en het FIGO-stadium (stadium II), tumorgraad (graad 3) en histologie (sereus en ongedifferentieerde tumor [Maggioni 2006; Chan 2007; Ayhan 2005; Cass 2001].
- In één studie werd gevonden dat ook het voorkomen van micrometastasen in lymfklieren (ultrastadiëring) een ongunstigere prognose betekent in de zin van overall survival [Suzuki 2001].
- Complete, radicale lymfadenectomie gaat gepaard met meer late morbiditeit dan selectieve lymfkliersampling [Maggioni 2006].
- Ook bij een unilaterale tumor is een bilaterale lymfklierverwijdering aangewezen gezien het voorkomen van contralaterale lymfkliermetastasen in ongeveer 40% van de gevallen [Onda 1996; Suzuki 2000; Cass 2001; Negishi 2004; Ayhan 2005].
- Niet alleen het aantal verwijderde lymfklieren maar ook het verwijderen van lymfklieren uit verschillende lymfklierregio's is belangrijk. De belangrijkste lymfklierstations in dit opzicht zijn: para-aortaal en paracavaal tussen het niveau van de vena renalis en de arteria mesenterica inferior (79%), para-aortaal en paracavaal onder het niveau van de arteria mesenterica inferior (71%), rond de interne iliacale vaten, rond de externe iliacale vaten en uit de fossa obturatoria (79%) [Onda 1996].
- Alleen samplen van vergrote lymfklieren lijkt onvoldoende omdat lymfklieren met metastasen in 50% van de gevallen klinisch onverdacht waren [Suzuki 2000; Onda 1996].
- Zowel para-aortale als pelviene lymfkliersampling kan adequaat laparoscopisch worden uitgevoerd.
- Lymfklieren worden in het algemeen verwijderd met een wisselende hoeveelheid omliggend vetweefsel; soms worden vrij grote afzonderlijke klieren verwijderd. Er zijn geen studies die de wijze waarop deze lymfklier resectiepreparaten bewerkt zijn, hebben geëvalueerd. Om die reden is de volgende aanbeveling alleen gebaseerd op algemene praktische overwegingen ten aanzien van de bewerking van deze preparaten. De lymfklieren dienen uit het vet geprepareerd te worden. Lymfklieren kleiner dan 5 mm dienen in hun geheel te worden ingesloten. Lymfklieren tussen de 5 en 10 mm worden gehalveerd en totaal ingesloten. Lymfklieren groter dan 10 mm worden gelamelleerd in 5 mm dikke plakken en totaal ingesloten.

Onderbouwing

Achtergrond

Er is een nieuwe literatuursearch gedaan naar bovenstaande vragen en alle literatuur tot 2019 is meegenomen. Voor het mucineuze ovariumcarcinoom pushing type verwijzen we naar de daarvoor reeds bestaande module. Er werden geen nieuwe prospectieve gerandomiseerde studies gevonden. Naast de reeds bekende literatuur werd er nog een aantal retrospectieve studies gevonden. Deze zijn in de tabel samengevat.

Conclusies

Zoals reeds geconstateerd in de richtlijnversie van 2009 zijn er geen aanwijzingen dat een uitgebreide, radicale lymfadenectomie een betere overleving geeft dan een beperktere lymfkliersampling. De enige gerandomiseerde studie over dit onderwerp is te klein om een beperkt maar klinisch belangrijk verschil aan te tonen, bovendien is er een disbalans in het voordeel van de lymfkliersampling groep omdat de patiënten met negatieve lymfklieren ook adjuvante chemotherapie kregen. Tevens is het lastig om conclusies te trekken omtrent de uitgebreidheid van de lymfkliersampling en het effect op de overleving aangezien er wisselend chemotherapie is gegeven in de groep patiënten waarbij de klieren tumor negatief waren [Maggioni 2006].

Een nieuwe literatuursearch heeft geen nieuwe inzichten gegeven.

matig GRADE	<p>Er zijn geen aanwijzingen dat een uitgebreide, radicale lymfadenectomie een betere overleving geeft dan een beperktere lymfkliersampling.</p> <p>Bron: Maggioni, 2006</p>
laag GRADE	<p>Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit en de negatief voorspellende waarde van lymfklierresectie het hoogst zijn bij een combinatie van resectie van para-aortaal en paracavaal tussen de vena renalis en de arteria mesenterica inferior, de aa. iliaca communis, aa. Iliaca interna, aa iliaca externa en fossa obturatoria.</p> <p>Het is bewezen dat bij unilaterale ovariumtumoren ook contralateraal lymfkliermetastasen vóórkomen.</p> <p>Bron: Onda 1996, Suzuki 2000, Cass 2001, Negishi 2004, Ayhan 2005</p>
laag GRADE	<p>Er zijn geen aanwijzingen dat er een exacte grenswaarde is waarboven het verwijderen van meer lymfklieren een toegevoegde waarde heeft. Wel zijn aanwijzingen dat het optimaal aantal te verwijderen lymfklieren tussen de 16 en 30 lymfeklieren ligt.</p> <p>Bron: -</p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er zijn verschillende retrospectieve cohortstudies verricht waarin het effect van lymfadenectomie en

lymfkliersampling is onderzocht. Er is slechts één RCT die bij vroeg stadium ovariumcarcinoom lymfadenectomie vergeleek met lymfkliersampling [Maggioni 2006]. Bij 138 patiënten werd een lymfadenectomie verricht (mediaan aantal verwijderde lymfklieren 47) en bij 130 patiënten lymfkliersampling (mediaan aantal verwijderde lymfklieren 5,5). Bij de patiënten die een lymfadenectomie ondergingen, was de mediane operatieduur langer en het aantal benodigde bloedtransfusies hoger ten opzichte van de patiënten met lymfklier sampling (respectievelijk 240 vs. 150 min, $p < 0,001$; en 36 versus 22%, $p = 0,012$). De perioperatieve complicaties waren niet significant verschillend bij beide procedures. Het grootste verschil werd gezien in de late complicaties. In de lymfadenectomie-groep traden bij acht patiënten problemen van lymfocèle en lymfoedeem op ten opzichte van geen problemen bij de patiënten in de lymfkliersampling-groep. In de lymfadenectomie-groep werden vaker tumorpositieve lymfklieren gevonden (in 22% bij de lymfadenectomie-groep versus 9% in de lymfkliersampling-groep, $p = 0,007$). Het percentage positieve klieren correleerde met de tumorgraad (31% van de graad 3 versus 11% van de graad 1 en 2 tumoren) en de histologie (33% van de sereus/ongedifferentieerde versus 10% van de andere histologische tumoren). De hazard ratio van ziekteprogressie (HR 0,72 (95% CI 0,46-1,21, $p = 0,16$) en overlijden (HR 0,85 (95% CI 0,49-1,47), $p = 0,56$) waren weliswaar verlaagd na lymfadenectomie ten opzichte van lymfkliersampling, maar dit was niet statistisch significant. Patiënten bij wie een lymfkliermetastase werd gevonden, bleven in de studie en werden niet geëxcludeerd vanwege het stadium (III).

Skirnisdottir (2005) zag een significant langere overleving ($p = 0,004$) en ziektevrije overleving ($p = 0,005$) voor de patiënten die een uitgebreide lymfkliersampling of lymfadenectomie ($n=20$) hadden ondergaan ten opzichte van patiënten zonder uitgebreide lymfkliersampling ($n= 93$) (vijfjaars ziektevrije overleving lymfkliersampling: 95%, zonder lymfkliersampling: 62% ($p < 0,005$); HR 0,09 (95%CI 0,013-0,617). In deze studie werden alle patiënten behandeld met adjuvante chemotherapie. De patiënten met positieve lymfklieren werden als stadium IIIC gestadieerd en van studie uitgesloten. In de Cox proportional hazard regression-analyse waren tumorgraad en uitgebreide lymfkliersampling de enige statistisch significante en onafhankelijke prognostische factoren.

Carnino (1997) vond in FIGO stadium I-III tumoren viermaal vaker lymfkliermetastasen na verwijderen van meer dan tien lymfklieren dan na verwijderen van 1-5 lymfklieren (95% CI 1,0-15,4).

Chan (2007) onderzocht een cohort van 6.686 patiënten met een FIGO stadium I (alleen patiënten met negatieve lymfeklieren werden geïnccludeerd). Zij vonden een significant hogere vijfjaarsoverleving bij de patiënten die een lymfadenectomie hadden ondergaan t.o.v. de patiënten zonder lymfadenectomie (respectievelijk 93% vs. 87%, ($p < 0,001$)).

Bovendien hadden patiënten met een FIGO stadium Ic bij wie meer dan tien lymfklieren waren verwijderd een significant hogere vijfjaarsoverleving dan de patiënten bij wie minder dan tien lymfklieren waren verwijderd (respectievelijk 90% en 87%; $p < 0,001$). Bezwaar van deze studie is dat er in het geheel geen gegevens waren over adjuvante chemotherapie.

Rouzier et al. (2010) onderzocht een groot cohort van 49.783 patiënten waarin 5.732 met een stadium I. De cause-specific survival was significant beter voor de patiënten met stadium I epitheliale ovarium kanker, die een lymfadenectomie ondergingen (96% vs. 84% in de niet-lymfadenectomie-groep, p kleiner 0,001).

Het aantal verwijderde lymfeklieren maakte een verschil op het risico op overlijden, ongeacht het stadium, HR 1.2 (1.11-1.29) voor de 1-9 lymfeklieren-groep versus meer dan tien lymfeklieren-groep. Er waren geen gegevens over adjuvante behandeling.

Kleppe et al. (2016) onderzocht de impact van lymfadenectomie en chemotherapie bij vroeg stadium ovariumcarcinoom. Zij vonden een positieve correlatie tussen het aantal verwijderde lymfeklieren en de overall survival; er werd geen verschil gezien tussen 20-30 en meer dan 30 verwijderde lymfeklieren. Uit de survival curve valt op te maken dat deze twee laatste groepen een betere overleving hadden dan de 10-19 lymfeklieren, 1-9 lymfeklieren en geen lymfeklieren-groep.

Wang et al. (2018) analyseerde de SEER-data van ovariumcarcinoompatiënten naar een survival effect bij de verschillende aantallen verwijderde lymfeklieren. Er waren 3.703 stadium I patiënten; de beste survival werd gevonden bij 16-30 verwijderde lymfeklieren. Dit werd vergeleken met vijf andere groepen (2-3, 4-5, 6-15, en meer dan 31 lymfeklieren) met een HR van 0.895 (0,827-0,969). In de groep van 16-30 verwijderde lymfeklieren was de vijfjaarsoverleving 93,5% versus 90,4% bij de groep van 6-15 verwijderde lymfeklieren, versus 88,9% bij de groep van >31 verwijderde lymfeklieren.

Verskillende studies vonden bij unilaterale ovariumtumoren contralaterale lymfkliermetastasen: bij 44% (n=9) [Onda 1996]; 40% (n=5) [Suzuki 2000]; 50% (n=10) [Cass 2001]; 37% (n=7) [Negishi 2004]; en bij 45% (n=5) van de patiënten [Ayhan 2005].

Onda berekende op basis van de gegevens uit een cohort van 110 patiënten die een volledige lymfadenectomie hadden ondergaan, dat de sensitiviteit en de negatief voorspellende waarde van lymfadenectomie het hoogst waren bij een combinatie van para- aortale en paracavale lymfadenectomie, (onder de vena renalis en boven de uitmonding van de arteria mesenterica inferior), rond de interne iliacale vaten, rond de externe iliacale vaten en rond de fossa obturatoria (sensitiviteit 94% en negatief voorspellende waarde 95%). De helft van de lymfklieren met metastasen waren klinisch niet verdacht (60% (n=5)) [Suzuki 2000], 46% (n=13)) [Onda 1996].

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat overall survival is met 1 niveau verlaagd tot matig gezien de imprecisie (laag aantal events).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven kan niet worden bepaald want er zijn geen studies die kwaliteit van leven hebben onderzocht.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat regio te verwijderen klieren en aantal te verwijderen klieren is niet verlaagd, omdat het om observationele studies gaat is het niveau al laag.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden, is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

P: patiënten met een laag stadium I t/m IIA ovariumcarcinoom die gestadieerd worden

I: lymfeklier sampling

C: lymfeklier dissectie

O: overleving en kwaliteit van leven

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte overall survival (een) voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; en kwaliteit van leven (een) voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

Per uitkomstmaat:

De werkgroep definieerde een significante hazard-ratio/odds ratio als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases EMBASE, Medline, Cochrane en Google scholar is op 6 december 2018 met relevante zoektermen gezocht. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 2.195 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkende studies, ovariumcarcinoom, laag stadium. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 38 studies voorgeselecteerd waaronder de 13 geselecteerde studies uit de huidige richtlijnversie. Na raadpleging van de volledige tekst van de andere 26 studies, werden vervolgens 23 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en er bleven in totaal 13 studies over (10 uit de huidige richtlijn en 3 nieuwe).

Resultaten

Alle 13 studies, waaronder de drie nieuwe en de al de eerder beschreven tien studies zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencietabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Er is geen nieuwe prospectieve studie bij gekomen sinds de vorige richtlijnrevisie die een nieuw zicht heeft gegeven. De search werd destijds gedaan vanaf 1996 tot en met juni 2008.

Er zijn in de betrokken studies geen gegevens gevonden over kwaliteit van leven.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 23-12-2021

Laatst geautoriseerd : 23-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Celik NY, Usubutun A, Kucukali T, et al. (2005). Lymphatic metastasis in epithelial ovarian carcinoma with respect to clinicopathological variables. *Gynecol Oncol.*, 97:400-404.
- 2 - Carnino F, Fuda G, Ciccone G, Iskra L, Guercio E, Dadone D, et al. (1997). Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*, 65:467-472.
- 3 - Cass I, Li AJ, Runowicz CD, Fields AL, Goldberg GL, Leuchter RS, et al. (2001). Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol.*, 80:56-61
- 4 - Chan JK, Munro EG, Cheung MK, Husain A, Teng NN, Berek JS, Osann K. (2007). Association of lymphadenectomy and

survival in stage I ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol.*, 109:12-19

5 - Kleppe et al. (2016) The impact of lymph node dissection and adjuvant chemotherapy on survival: A nationwide cohort study of patients with clinical early-stage ovarian cancer. *Eur J Cancer*, 66:83-90.

6 - Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, et al. (2006). Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer*, 95:699-704.

7 - Negishi H, Takeda M, Fujimoto T, Todo Y, Ebina Y, Watari H, et al. (2004). Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol.*, 94:161-166

8 - Onda T, Yoshikawa H, Yokota H, Yasugi T, Taketani Y. (1996). Assessment of metastases to aortic and pelvic lymph nodes in epithelial ovarian carcinoma. A proposal for essential sites for lymph node biopsy. *Cancer.*, 78:803-808.

9 - Rouzier et al. (2010). The role of lymph node resection in ovarian cancer: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER). database. *BJOG*, 117:1451-1458.

10 - Skirnisdóttir I, Sorbe B. (2005). Lymph node sampling is of prognostic value in early stage epithelial ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.*, 26:181-185.

11 - Suzuki M, Ohwada M, Yamada T, Kohno T, Sekiguchi I, Sato I. (2000). Lymph node metastasis in stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.*, 79: 305-308

12 - Takeshima N, Hirai Y, Umayahara K, Fujiwara K, Takizawa K, Hasumi K. (2005). Lymph node metastasis in ovarian cancer: difference between serous and non-serous primary tumors. *Gynecol Oncol.*, 99:427-431.

13 - Wang et al. (2018). Survival effect of different lymph node staging methods on ovarian cancer: An analysis of 10 787 patients. *Cancer Medicine*, 7:4315-4329.

Lymfadenectomie bij patiënten met een invasief mucineus ovariumcarcinoom

Uitgangsvraag

Welke plaats/effectiviteit heeft lymfadenectomie in het kader van de behandeling van patiënten met een invasief mucineus ovariumcarcinoom stadium I?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de incidentie van lymfekliermetastasen bij klinisch stadium I mucineus ovariumcarcinoom?
2. Is er een lagere kans op recidieven (RFS) en betere overleving (OS) bij het standaard verrichten van een lymfeklierdissectie bij klinisch stadium I mucineus ovariumcarcinoom?
3. Wat is de lokalisatie (pao, unilateraal, pelvien) van lymfekliermetastasen bij mucineus ovariumcarcinoom?

Aanbeveling

De mediane incidentie van lymfekliermetastasen bij klinisch laag stadium mucineus ovariumcarcinoom is 0,9% en is afhankelijk van de histologische tumorgraad van de tumor.

Lymfekliermetastasen die gediagnosticeerd worden bij het klinisch laag stadium mucineus ovariumcarcinoom, worden zowel pelvien en/of paraaortaal, alsook ipsilateraal en/of contralateraal gevonden.

Bij een klinisch stadium I laaggradig mucineus ovariumcarcinoom kan een lymfeklierdissectie achterwege worden gelaten.

Bij een klinisch stadium I mucineus ovariumcarcinoom van het expansieve type kan een lymfeklierdissectie achterwege worden gelaten.

Bij onbekende gradering of hooggradige (infiltratieve) tumoren moet een lymfekliersampling worden overwogen.

Er zou gebruik moeten worden gemaakt van de binaire onderverdeling van mucineuze ovariumcarcinomen (laaggradig versus hooggradig of expansief versus infiltratief).

Overwegingen

De incidentie van het mucineus ovariumcarcinoom wordt geschat op 3-5% van alle EOC (Seidman 2009; Shimada 2009). Het vroeg stadium mucineus ovariumcarcinoom heeft een goede overleving met een vijfjaarsoverleving van 90,8% (Vergote 2001). Ongeveer 80% van de mucineuze ovariumcarcinomen betreft een vroeg stadium ziekte. Voor patiënten met klinisch vroeg stadium ziekte wordt een chirurgische staging geadviseerd. Het risico op lymfekliermetastasen in deze groep patiënten blijkt laag, met name voor patiënten met een laaggradig ovariumcarcinoom en/of een expansief type mucineus ovariumcarcinoom.

In de WHO wordt sinds kort een onderscheid gemaakt in het mucineus en seromucineus ovariumcarcinoom (Kurman 2016). Voor de huidige aanvraag worden de seromucineuze ovariumcarcinomen buiten beschouwing gelaten.

De gradering van mucineuze tumoren is nog onduidelijk. Mucineuze ovariumcarcinomen worden ook wel onderverdeeld in het expansieve en infiltratieve type (Lee and Scully 2000). Muyldermans onderzocht de verschillen tussen deze groeitypen en concludeerde dat in hun studiepopulatie van 20 mucineuze ovariumcarcinomen, geen lymfekliermetastasen werden gezien in het expansieve type. In de literatuur is geen andere studie bekend die deze twee groeitypen heeft onderzocht in relatie met lymfekliermetastasen.

Sommige pathologen gebruiken de Silverberg/Shimizu-criteria waarbij graad gescoord wordt op morfologisch patroon, nucleaire atypie en aantal mitosen. Met deze gradering is een onderscheid tussen graad 1 en graad 2 mucineuze ovariumcarcinomen lastig. De enige studie die gradering en type mucineuze tumoren betreft bij de incidentie en behandeling van lymfekliermetastasen, is de studie van Van Baal (2016). In deze studie worden 915 patiënten met een mucineus ovariumcarcinoom beschreven.

Ondanks het suboptimale graderingssysteem voor mucineuze ovariumcarcinomen werd een significant hogere incidentie van lymfekliermetastasen gevonden in graad 3 tumoren, in vergelijking met graad 1 en 2 tumoren. Ook werd een significant gunstigere ziektevrije overleving gezien voor graad 1 en 2 tumoren ten opzichte van graad 3 tumoren. In deze studie werd geen verschil aangetoond in ziektevrije overleving indien lymfekliersampling werd toegevoegd aan de staging. Een nagenoeg gelijke overleving was in deze grote groep echter te verwachten, gezien de zeer lage incidentie van gevonden lymfekliermetastasen.

Onderbouwing

Achtergrond

Het epitheliaal ovariumcarcinoom (EOC) kan onderverdeeld worden in meerdere histologische subtypen. Ondanks dat deze verschillende typen een ander biologisch gedrag vertonen, worden alle EOC hetzelfde behandeld. Voor het klinisch stadium I EOC betekent dit een complete staging waarbij uterus, adnexe, omentum, peritoneumbioten en pelvienne en para-aortale lymfekliersampling moet worden verricht. Of dit zinvol is voor het mucineus ovariumcarcinoom is echter de vraag.

Conclusies

GRADE matig	<p>Er is geen betere ziektevrije overleving na het doen van een lymfeklierdissectie bij klinisch vroeg stadium mucineus ovariumcarcinoom in vergelijking met het achterwege laten van een lymfeklierdissectie.</p> <p>Bronnen: (van Baal 2016; Cho, 2006; Schmeler 2010)</p>
GRADE laag	<p>Er is geen betere vijfjaars totale overleving na het doen van een lymfeklierdissectie bij klinisch vroeg stadium mucineus ovariumcarcinoom in vergelijking met het achterwege laten van een lymfeklierdissectie.</p> <p>Bronnen: (Schmeler 2010)</p>

GRADE zeer laag	Er zijn meer bijwerkingen en complicaties na het verrichten van een lymfeklierdissectie dan bij het achterwege laten hiervan. Bronnen: (Cho, 2006; Ditto 2012)
GRADE hoog	De mediane incidentie van lymfekliermetastasen bij klinisch laag stadium mucineus ovariumcarcinoom is 0,9% en is afhankelijk van de graad van de tumor. Bronnen: (Cass 2001; Cho 2006; Destelli 2010; Ditto 2012; Faught 2003; Haller 2011; Massad 2015; Morice 2003; Muyldermans 2013; Negishi 2003; Nomura 2009; Onda 1996; Oshita 2012; Powless 2011; Sakuragi 2000; Schmeler 2010; Suzuki 2000; Tsumura 1998; Ulker 2014; Van Baal 2016)
-	Kwaliteit van leven na staging voor mucineus ovariumcarcinoom wordt in de literatuur niet beschreven.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Met behulp van een systematisch literatuuronderzoek werden in totaal 20 relevante studies gevonden waarin vrouwen met een mucineus ovariumcarcinoom werden onderzocht. Over het algemeen beperken de studies zich tot de uitkomstmaten incidentie van lymfekliermetastasen in deze groep patiënten. De overige uitkomstmaten inclusief ziektevrije overleving en kwaliteit van leven, worden hoofdzakelijk beschreven voor de gehele patiëntenpopulatie zonder onderverdeling per histologisch type, waarin het mucineus ovariumcarcinoom overwegend de minderheid vormt. Mucineus ovariumcarcinoom is een relatief zeldzame ovariumtumor en patiëntenpopulaties in de literatuur zijn daardoor relatief klein.

Resultaten

Incidentie

In de literatuur wordt een mediane incidentie van lymfekliermetastasen in klinisch vroeg stadium mucineus ovariumcarcinoom gerapporteerd van 0,95% (0-15%) (zie incidentietabel voor referenties). Hierbij moet vermeld worden dat de meeste studies geen onderscheid maken in graad of type groei (expansief versus infiltratief). Alleen de studies van Muyldermans en Van Baal beschrijven dit. In de studie van Van Baal et al. (2016) werden 648 patiënten met een klinisch vroeg stadium mucineus ovariumcarcinoom onderzocht waarvan 426 patiënten een volledige staging ondergingen. Het bleek dat de histologische differentiatiegraad van de tumor gecorreleerd was met het risico op aanwezigheid van lymfekliermetastasen. In deze studie werd een significant lager aantal lymfekliermetastasen gevonden bij graad 1 (2,1%) en graad 2 (0,9%) mucineus ovariumcarcinoom, dan bij graad 3 (13,6%). Een duidelijk hogere incidentie (15%) van lymfekliermetastasen wordt vermeld in de studie van Muyldermans et al. (2013). Ook in deze studie was incidentie lymfekliermetastase geassocieerd met histologische tumorgraad. Lymfekliermetastasen werden niet gezien bij graad 1 tumoren (n=4), maar werden bij 1 uit 13 (7,7%) graad 2 tumoren en bij 2 uit 3 (66,7%)

graad 3 tumoren vastgesteld. Ondanks de kleine studiepopulatie (n=20) is het opvallend dat al de tumoren, die geassocieerd waren met lymfekliermetastasen, een infiltratief groeipatroon vormden. Bij tumoren met een expansiel type groeipatroon (n=10) daarentegen werden geen met lymfekliermetastasen gediagnosticeerd.

Incidentietabel

Studie	Totaal n	Incidentie LKM (%)	Locatie LKM
Cass 2001	14	0 (0)	N.v.t.
Cho 2006	26	0 (0)	N.v.t.
Destelli (2010)	8	0 (0)	N.v.t.
Ditto (2012)	15	0 (0)	N.v.t.
Faught (2003)	27	1 (3,7)	Onbekend
Haller (2011)	16	0 (0)	N.v.t.
Massad (2015)	27	1 (3,7)	Para-aortaal
Morice (2003)	20	0 (0)	N.v.t.
Muyldermans (2013)	20	3 (15)	Onbekend
Negishi (2003)	49	2 (4,1)	1 - para-aortaal ipsilateraal, 2 - pelvien+para-aortaal bdz
Nomura (2009)	4	0 (0)	N.v.t.
Onda (1996)	15	1 (6,7)	Onbekend
Oshita (2012)	54	2 (3,7)*	Onbekend
Powless (2011)	29	0 (0)	N.v.t.
Sakuragi (2000)	35	1 (2,9)	Para-aortaal ipsilateraal
Schmeler 2010	51	0 (0)	N.v.t.
Suzuki (2000)	22	0 (0)	N.v.t.
Tsumura (1998)	29	1 (3,4)**	Para-aortaal
Ulker (2014)	23	1 (4,3)	Pelvien
Van Baal (2016)	426	8 (1,9)**	Onbekend

*Niet definitief vast te stellen hoeveel klinisch stadium I patiënten geïnccludeerd zijn.

**Zowel patiënten met klinisch stadium I en II werden geïnccludeerd, waardoor geen betrouwbare incidentie lymfekliermetastase kan worden bepaald voor klinisch stadium I mucineus ovariumcarcinoom.

Ziektevrije en totale overleving

Cho et al. (2006) beschrijven in een observationele retrospectieve cohortstudie, de recidievrije overleving (PFS) van 85 patiënten met mucineus ovariumcarcinoom, met een follow-up van 38-69 maanden. Hiervan hebben 26 patiënten een complete staging gehad en 59 een incomplete staging. Bij de gestageerde patiënten werden geen lymfekliermetastasen gevonden. Er was geen verschil tussen de twee groepen in recidieven.

In de retrospectieve cohortstudie van Van Baal et al. (2016) wordt PFS onderzocht bij alle patiënten die in Nederland een staging ondergingen tussen 2002-2012 in verband met een mucineus ovariumcarcinoom. In deze studie worden 426 patiënten met een klinisch vroeg stadium mucineus ovariumcarcinoom onderzocht die een complete staging inclusief lymfekliersampling ondergingen; zij werden vergeleken met een groep van 222 patiënten waarbij lymfekliersampling achterwege werd gelaten tijdens staging. Na een follow-up van >24 maanden werden geen significante verschillen gezien in PFS ($p=0,28$) tussen de groepen met en zonder lymfekliersampling. De redenen waarom in de beschreven patiëntenpopulaties gekozen is voor het achterwege laten van lymfekliersampling, zijn echter onbekend in deze studie. Daarnaast werd in deze studie een recidief vastgesteld door middel van pathologieverslagen, waardoor mogelijk het aantal recidieven is onderschat.

Schmeler et al. (2010) beschrijven een retrospectieve studie vanuit MD Anderson bij 93 patiënten met een cT1 mucineus ovariumcarcinoom. Op basis van "surgeons preference" werd al of niet een lymfeklierdissectie/-sampling uitgevoerd bij respectievelijk 51 en 42 patiënten. In de groep met klierdissectie werden geen kliermetastasen gevonden. De vijf jaar overall survival in beide groepen was met 83% versus 69% niet statistisch significant verschillend. In beide groepen werd in de follow-up bij één patiënt een lymfeklierrecidief gevonden. Bijwerkingen of late effecten werden niet geanalyseerd en/of vermeld. Van belang is nog wel dat in beide groepen in 25% van de patiënten postoperatieve chemotherapie werd gegeven. Als belangrijk punt van kritiek moet genoemd worden dat de uitgebreidheid van de klierdissectie zeer wisselend was, van alleen bekkenklierdissectie tot volledige bekkenklier- en para-aortale klierdissectie.

Oshita et al. (2013) publiceerden een vierde 'case-control'-studie. In deze vergelijkende studie (vanuit 16 instituten) worden in totaal 422 patiënten geanalyseerd, waarvan in een subgroep respectievelijk 54 en 50 patiënten met een pT1/T2 mucineus ovariumcarcinoom al of niet een complete klierdissectie kregen. Bij 2/54 patiënten met een complete klierdissectie werden metastasen gevonden (onbekend of dit pT1 of pT2 patiënten waren). Of er al of niet een klierdissectie werd uitgevoerd, was "institutional policy". Helaas werden alleen overlevingscijfers (PFS en OS) voor de totale groep geanalyseerd.

In de totale groep werd geen winst in PFS of OS gezien van de klierdissectie. Wel bleek dit het geval in de pT2 groep. In beide groepen werd aan meer dan 50% van de patiënten chemotherapie gegeven. In de groep patiënten die geen klierdissectie hadden ondergaan, verbeterde chemotherapie de overleving wel significant. Helaas kunnen geen harde conclusies worden getrokken aangaande de mucineuze subgroep, omdat die niet afzonderlijk werd geanalyseerd. Het lijkt echter onwaarschijnlijk dat in die subgroep wel een overlevingsverschil zou kunnen worden waargenomen omdat er slechts bij 2/54 patiënten positieve klieren werden gevonden.

Bijwerkingen

In de studie van Cho (2006) was er in de gestageerde groep een langere OK-tijd, meer bloedverlies, langere opnameduur en er waren meer peri-operatieve complicaties. In de prospectieve cohortstudie van Ditto (2012), wordt een groep patiënten onderzocht die staging inclusief systematische lymfadenectomie pelvien en para-aortaal onderging, in verband met klinisch stadium I of II epitheliaal ovariumcarcinoom (alle histologische typen). 15/111 onderzochte patiënten had een mucineus ovariumcarcinoom. In de totale groep werd 14,4% complicaties gezien die gerelateerd waren aan de lymfadenectomie. Kwaliteit van leven wordt echter in beide studies niet beschreven.

Kwaliteit van Leven

Geen enkele studie heeft kwaliteit van leven bestudeerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat totale overleving is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk-of-bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ziektevrije overleving is met één niveau verlaagd, gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk-of-bias).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met drie niveaus verlaagd, gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk-of-bias), extrapoleerbaarheid (bias t.g.v. indirectheid), het geringe aantal patiënten (imprecisie) en publicatiebias.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat incidentie is met één niveau verlaagd, gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk-of-bias).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven kan niet worden bepaald omdat er geen studies zijn gevonden die kwaliteit van leven bestudeerd hebben.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden, is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen): heeft lymfadenectomie (I) in vergelijking tot geen lymfadenectomie (C) voordelen ten aanzien van totale overleving, kwaliteit van leven en/of bijwerkingen (O) in de behandeling van patiënten met een invasief mucineus ovariumcarcinoom stadium I (P)?

PICO

P: patiënten met een invasief mucineus ovariumcarcinoom in klinisch vroeg stadium

I: lymfadenectomie/lymfekliersampling toevoegen aan de volgende stadiëring: buikspoelvocht voor cytologie, eventueel hysterectomie en BSO, peritoneumbiopsie en infracolische omentectomie

C: geen lymfadenectomie/lymfekliersampling toevoegen aan de volgende stadiëring: buikspoelvocht voor cytologie, eventueel hysterectomie en BSO, peritoneumbiopsie en infracolische omentectomie

O: totale overleving (na vijf en na tien jaar), ziektevrije overleving, kwaliteit van leven, bijwerkingen

Voor de deelvragen 1 en 3 kunnen geen PICO's worden gemaakt omdat dit geen vergelijking betreft. Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag zijn echter de incidentie en lokalisatie van metastasen van groot belang.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte ziektevrije en totale overleving voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten en kwaliteit van leven en bijwerkingen voor de besluitvorming, belangrijke uitkomstmaten.

Indien van toepassing:

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt.

De ziektevrije overleving is de periode (in maanden) vanaf de stageringsoperatie tot aan een klinisch of histologisch vastgesteld recidief of door ziekte veroorzaakte sterfte.

De totale overleving is de periode (in maanden) vanaf de stageringsoperatie tot aan ziekte veroorzaakte of niet-ziekte veroorzaakte sterfte.

Kwaliteit van leven wordt gedefinieerd door met behulp van gevalideerde vragenlijst ten vastgelegde kwaliteit op sociaal, emotioneel en maatschappelijk vlak.

Bijwerkingen worden gedefinieerd als nieuwe lichamelijke klachten ontstaan kort na en ten gevolge van de chirurgische behandeling.

Per uitkomstmaat: Ziektevrije overleving

De werkgroep definieerde 5% als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Totale overleving

De werkgroep definieerde 5% als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Kwaliteit van leven

De werkgroep definieerde 5% als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Bijwerkingen

De werkgroep definieerde 5% als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is met relevante zoektermen gezocht naar: "mucinous ovarian cancer, mucinous epithelial ovarian cancer, lymph node, sampling, dissection, prognosis, PFS, OS, recurrence, lymph node metastasis, staging, early stage, FIGO stage I, incidence".

De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording.

Verantwoording

De literatuurzoekactie leverde 735 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: relevantie voor beantwoording van de uitgangsvraag, origineel onderzoek of systematic review, studiepopulatie die overeenkomt met de patiëntengroep waarvoor de richtlijn bedoeld is en uitkomstmaten komen overeen met de gekozen uitkomstmaten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 31 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden zes artikelen toegevoegd door middel van cross-referenties en werden vervolgens 17 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording). In totaal werden 20 studies definitief geselecteerd.

Er zijn 20 onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse; zes artikelen hiervan zijn gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten van deze zes artikelen zijn opgenomen in de evidencetabellen. In 14 overige artikelen werd bij patiënten met een klinisch vroeg

stadium mucineus ovariumcarcinoom alleen de incidentie van lymfekliermetastasen beschreven. Deze studies zijn opgenomen in de incidentietabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk-of-bias) is opgenomen in de risk-of-bias-tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 30-12-2018

Laatst geautoriseerd : 30-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Muyldermans K, Moerman P, Amant F, Leunen K, Neven P, Vergote I. Primary invasive mucinous ovarian carcinoma of the intestinal type: importance of the expansile versus infiltrative type in predicting recurrence and lymph node metastases. *Eur J Cancer*. 2013 May;49(7):1600-8. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.004. PubMed PMID: 23321546.
- 2 - Van Baal JOAM, Van de Vijver KK, Coffelt SB, van der Noort V, van Driel WJ, Kenter GG, Buist MR, Lok CAR. Incidence of lymph node metastases in clinical early-stage mucinous and seromucinous ovarian carcinoma: a retrospective cohort study. *BJOG*. Accepted 2016 October; doi: 10.1111/1471-0528.14425
- 3 - Cass I, Li AJ, Runowicz CD, Fields AL, Goldberg GL, Leuchter RS, Lagasse LD, Karlan BY. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2001 Jan;80(1):56-61. PubMed PMID: 11136570.
- 4 - Cho YH, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, Nam JH. Is complete surgical staging necessary in patients with stage I mucinous epithelial ovarian tumors? *Gynecol Oncol*. 2006 Dec;103(3):878-82. PubMed PMID: 16859736.
- 5 - Desteli GA, Gultekin M, Usubutun A, Yuce K, Ayhan A. Lymph node metastasis in grossly apparent clinical stage Ia epithelial ovarian cancer: Hacettepe experience and review of literature. *World J Surg Oncol*. 2010 Nov 30;8:106. doi: 10.1186/1477-7819-8-106. PubMed PMID: 21114870; PubMed Central PMCID: PMC3002346
- 6 - Ditto A, Martinelli F, Reato C, Kusamura S, Solima E, Fontanelli R, Haeusler E, Raspagliesi F. Systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy in early stage epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2012 Nov;19(12):3849-55. doi: 10.1245/s10434-012-2439-7. PubMed PMID: 22707110
- 7 - Faught W, Le T, Fung Kee Fung M, Krepart G, Lotocki R, Heywood M. Early ovarian cancer: what is the staging impact of retroperitoneal node sampling? *J Obstet Gynaecol Can*. 2003 Jan;25(1):18-21. PubMed PMID: 12548321.
- 8 - Haller H, Mamula O, Krasevic M, Rupcic S, Fischer AB, Eminovic S, Manestar M, Perovic D. Frequency and distribution of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Feb;21(2):245-50. PubMed PMID: 21721192.
- 9 - Massad LS, Gao F, Hagemann I, Powell M. Clinical Outcomes among Women with Mucinous Adenocarcinoma of the Ovary. *Gynecol Obstet Invest*. 2016;81(5):411-5. doi: 10.1159/000441791. PubMed PMID: 26583769; PubMed Central PMCID: PMC4874917.
- 10 - Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, Pomel C, Lhomme C, Duvillard P, Castaigne D. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg*. 2003 Aug;197(2):198-205. PubMed PMID: 12892797.
- 11 - Negishi H, Takeda M, Fujimoto T, Todo Y, Ebina Y, Watari H, Yamamoto R, Minakami H, Sakuragi N. Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004 Jul;94(1):161-6. PubMed PMID: 15262135.
- 12 - Nomura H, Tsuda H, Susumu N, Fujii T, Banno K, Kataoka F, Tominaga E, Suzuki A, Chiyoda T, Aoki D. Lymph node metastasis in grossly apparent stages I and II epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Apr;20(3):341-5. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181cf6271. PubMed PMID: 20375794.
- 13 - Onda T, Yoshikawa H, Yokota H, Yasugi T, Taketani Y. Assessment of metastases to aortic and pelvic lymph nodes in epithelial ovarian carcinoma. A proposal for essential sites for lymph node biopsy. *Cancer*. 1996 Aug 15;78(4):803-8. PubMed PMID: 8756375.

- 14 - Oshita T, Itamochi H, Nishimura R, Numa F, Takehara K, Hiura M, Tanimoto H, Noma J, Hayase R, Murakami A, Fujimoto H, Kanamori Y, Kitada F, Shitsukawa K, Nagaji M, Minagawa Y, Fujiwara M, Kigawa J. Clinical impact of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy for pT1 and pT2 ovarian cancer: a retrospective survey by the Sankai Gynecology Study Group. *Int J Clin Oncol*. 2013 Dec;18(6):1107-13. doi: 10.1007/s10147-012-0483-8. PubMed PMID: 23073623.
- 15 - Powless CA, Aletti GD, Bakkum-Gamez JN, Cliby WA. Risk factors for lymph node metastasis in apparent early-stage epithelial ovarian cancer: implications for surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2011 Sep;122(3):536-40. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.05.001. PubMed PMID: 21636114.
- 16 - Sakuragi N, Yamada H, Oikawa M, Okuyama K, Fujino T, Sagawa T, Fujimoto S. Prognostic significance of lymph node metastasis and clear cell histology in ovarian carcinoma limited to the pelvis (pT1M0 and pT2M0). *Gynecol Oncol*. 2000 Nov;79(2):251-5. PubMed PMID: 11063653.
- 17 - Schmeler KM, Tao X, Frumovitz M, Deavers MT, Sun CC, Sood AK, Brown J, Gershenson DM, Ramirez PT. Prevalence of lymph node metastasis in primary mucinous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol*. 2010 Aug;116(2 Pt 1):269-73. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e7961d. PubMed PMID: 20664385; PubMed Central PMCID: PMC4163054.
- 18 - Suzuki M, Ohwada M, Yamada T, Kohno T, Sekiguchi I, Sato I. Lymph node metastasis in stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2000 Nov;79(2):305-8. PubMed PMID: 11063662.
- 19 - Tsumura N, Sakuragi N, Hareyama H, Satoh C, Oikawa M, Yamada H, Yamamoto R, Okuyama K, Fujino T, Sagawa T, Fujimoto S. Distribution pattern and risk factors of pelvic and para-aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian carcinoma. *Int J Cancer*. 1998 Oct 23;79(5):526-30. PubMed PMID: 9761124.
- 20 - Ulker V, Kuru O, Numanoglu C, Akbayir O, Polat I, Uhri M. Lymph node metastasis in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the ovary: review of a single-institution experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 May;289(5):1087-92. doi: 10.1007/s00404-013-3078-3. PubMed PMID: 24213097.
- 21 - Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, Boice CR, Kurman RJ, Ronnett BM. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol*. 2004 Jan;23(1):41-4. PubMed PMID:14668549.
- 22 - Shimada M, Kigawa J, Ohishi Y, Yasuda M, Suzuki M, Hiura M, Nishimura R, Tabata T, Sugiyama T, Kaku T. Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2009 Jun;113(3):331-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.02.010. PubMed PMID: 19275957.
- 23 - Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, Gore ME, Kaern J, Verrelst H, Sjövall K, Timmerman D, Vandewalle J, Van Gramberen M, Tropé CG. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet*. 2001 Jan 20;357(9251):176-82. PubMed PMID: 11213094.
- 24 - Kurman RJ, Shih IeM. Seromucinous Tumors of the Ovary. What's in a Name? *Int J Gynecol Pathol*. 2016 Jan;35(1):78-81. doi: 10.1097/PGP.0000000000000266. PubMed PMID: 26598986.
- 25 - Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. *Am J Surg Pathol*. 2000 Nov;24(11):1447-64. PubMed PMID: 11075847.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Chemotherapie (laag stadium)

Uitgangsvraag

Leidt adjuvante chemotherapie na een (in-)complete stadiëring tot een verbeterde prognose bij laag stadium (I-IIa) epitheliaal ovariumcarcinoom?

Zo ja, wat is het optimale chemotherapieschema (paclitaxel/carboplatin)

Aanbeveling

De werkgroep adviseert om bij het lage stadium ovariumcarcinoom een complete chirurgische (her)stadiëring te verrichten. Wanneer een complete (her)stadiëring niet uitvoerbaar is, adviseert de werkgroep adjuvante chemotherapie. Omdat er bij een niet complete stadiëring (NCS) een aanzienlijke kans is op micrometastasen is het advies patiënten te behandelen als een stadium III tumor met zes kuren Paclitaxel Carboplatin.

(www.sibopmaat.nl)

In geval van een complete stadiëring beveelt de commissie een expectatief beleid aan (alleen chirurgie). Ten aanzien van specifiek de graad 3 tumoren kon in de werkgroep geen overeenstemming worden bereikt. Een aantal leden was in die situatie toch voorstander van het geven van aanvullende chemotherapie, maar er zijn geen wetenschappelijke gegevens om dit standpunt te ondersteunen.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Achtergrond

Ongeveer een derde van de patiënten met een ovariumcarcinoom heeft een laag stadium FIGO stadium I - IIa (tumor beperkt tot ovaria, tubae en uterus). De prognose van deze patiënten is veel beter dan van de patiënten met een hoog stadium. De vijfjaarsoverleving bedraagt ongeveer 85% en varieert afhankelijk van stadium, differentiatie graad en aard van stadiëring.

Het grootste probleem is het vaststellen van het juiste stadium omdat een bij deel van de zogenaamde lage stadia er al micrometastasen aanwezig zijn en we dus eigenlijk met een hoog stadium te maken hebben. Bij een niet-compleet gestadiëerd (NCS) ovariumcarcinoom is deze kans ongeveer 33% variërend van 15% (bij een goed gedifferentieerde tumor) tot 46% (bij een slecht gedifferentieerde tumor). Voor een compleet gestadiëerd (CS) ovariumcarcinoom ligt deze kans tussen de 0 en 15%. Voor een correcte interpretatie van de literatuurgegevens is het dan ook essentieel om een onderscheid te maken tussen CS en NCS patiënten (zie Richtlijnen voor de stadiëringsoperatie).

Men zou kunnen stellen dat er in feite twee soorten patiënten met een vroeg stadium ovariumcarcinoom zijn met geheel verschillende prognose: compleet en niet-compleet gestadiëerde patiënten. Anders gezegd kan er eigenlijk pas van een vroeg stadium ovariumcarcinoom gesproken worden na een CS.

Conclusies

Het is aannemelijk dat een complete chirurgische stadiëring bij het vroeg stadium ovariumcarcinoom belangrijk is en van gunstige prognostische betekenis

Niveau 2: B Trimbos 2003 (3), Trope 2007 (2), Zanetta 1998 (5)

Het is aangetoond dat in het geval van een onbekende mate van stadiëring AC resulteert in een verbeterde vijf jaars overleving en ziektevrije overleving

Niveau 1: A2 Elit 2004 (6), Winter 2003 (7),
B Trope 2007 (2)

Het is niet aangetoond dat AC na 10 jaar een significant betere overleving laat zien bij een ongeselecteerde patiëntengroep met onbekende mate van stadiëring. De betere overleving geldt dan nog slechts voor de groep patiënten met slecht gedifferentieerde carcinomen

Niveau 3: B Trope 2007 (2)

De werkgroep is van mening dat er geen chemotherapie schema is dat voldoende onderzocht is bij het lage stadium ovariumcarcinoom. Het ligt voor de hand om uit te gaan van het standaard schema voor het stadium III ovariumcarcinoom, te weten 6 kuren Paclitaxel Carboplatin

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Het is niet aangetoond dat AC van nut is bij het compleet gestadiëerde vroege ovariumcarcinoom en het is niet aannemelijk gemaakt dat AC een bijdrage levert aan een betere (ziektevrije) overleving in deze categorie patiënten

Niveau 3: B Trope 2007 (2)

Samenvatting literatuur

De plaats van adjuvante chemotherapie (AC) is wereldwijd nog steeds controversieel. Twee grote gerandomiseerde studies (ICON1 en ACTION) evalueerden het effect van AC na chirurgie versus geen AC maar chemotherapie bij recidief. De ICON1 trial randomiseerde 477 patiënten met ovariumcarcinoom zonder macroscopische tumorresten na chirurgie met als enige inclusie criterium: "*onzekerheid bij de behandelend arts of adjuvante chemotherapie geïndiceerd zou zijn*". Verschillende platinumbevattende chemotherapie schema's waren toegestaan met een minimum van vier kuren. De ICON1 studie vond een significante sterftereductie van 9% en een verbetering van de recidiefvrije overleving van 11% in het voordeel van de AC groep [Colombo 2003 (1)]. Bij de lange termijn resultaten van ICON1 (follow-up duur van negen jaar) bleek dat er geen significant verschil in overleving meer was tussen de twee groepen in de studie [Trope 2007 (2)]. Het verschil bleef alleen bestaan voor de subgroep van slecht gedifferentieerde tumoren.

De ACTION studie includeerde 448 patiënten met Figo stadium I-IIA ovariumcarcinoom. Ook in deze studie werd gerandomiseerd tussen wel en geen AC maar, in tegenstelling tot ICON1 werd de mate van stadiëring uitgebreid geanalyseerd en betrokken in de niet geplande subgroepanalyse. In de ACTION studie werd geen overlevingsvoordeel van AC gevonden ($p = 0,1$) maar de recidiefvrije overleving was wel significant beter in de AC arm (8%) [Trimbos 2003 (3)]. In de ACTION studie bleek een derde van de patiënten compleet gestadiëerd ($n=151$) en tweederde niet ($n=297$). De patiënten in de controle arm die een complete stadiëring hadden ondergaan hadden een significant betere overleving ($p = 0,03$) en recidiefvrije overleving ($p = 0,04$)

dan de patiënten in de controle arm zonder complete stadiëring. In de AC arm werd dit verschil niet gezien. In de niet-compleet gestadiëerde patiënten werd daarentegen wel een significant betere overleving ($p = 0,009$) gevonden in het voordeel van de AC arm. In de compleet gestadiëerde patiënten werd geen voordeel van AC gezien, noch voor wat betreft overleving als ziektevrije overleving [Trimbos 2003 (3)]. In de gecombineerde analyse van ICON1 en ACTION, waarbij het merendeel van de patiënten niet-compleet gestadiëerd was, werd een significant betere overleving (8%) en ziektevrije overleving (11%) na AC gezien [Trimbos 2003a (4)].

Complete stadiëring en prognose

Aangetoond is dat complete stadiëring op zich de prognose van het vroege stadium ovariumcarcinoom gunstig beïnvloedt [Trope 2007 (2)]. Een retrospectieve studie [Zanetta 1998 (5)] en een gerandomiseerde klinische studie [Trimbos 2003 (3)] toonden aan dat de mate van stadiëring een significante onafhankelijke prognostische factor was voor de overleving en de progressie vrije overleving. Patiënten met een NCS hadden een significant slechtere overleving (HR 2,31; $p = 0,03$) en ziektevrije overleving (HR 1,82; $p = 0,04$) ten opzichte van de patiënten met een complete stadiëring [Trimbos 2003 (3)].

Het fenomeen van een betere overleving na stadiëring berust waarschijnlijk op het effect van stadiummigratie.

Wel of niet AC

In de meta-analyse van vijf gerandomiseerde studies waarin adjuvante chemotherapie (AC) werd vergeleken met geen adjuvante chemotherapie (geen-AC) werd een significant verschil in mortaliteit (RR 0,74; $p = 0,01$) en recidief (RR 0,70, $p = 0,004$) in het voordeel van de AC gevonden [Elit 2004 (6), Winter 2003 (7), Trope 2007 (2)].

In de ACTION studie, waarin een deel van de patiënten een CS hadden ondergaan, werd geen verschil in overleving gevonden (HR 0,69, $p = 0,10$). In de twee grootste gerandomiseerde studies verbeterde AC de vijfjaars absolute en ziektevrije overleving van de patiënten uit de ICON1 en van de NCS patiënten van de ACTION studie [Colombo 2003 (1); Trimbos 2003 (3)], hetgeen erop wijst dat patiënten zonder CS baat hebben bij AC.

In de recent gepresenteerde negen jaar follow-up gegevens van de ICON1 studie is de overleving echter niet langer significant beter dan de overleving in de niet-AC groep [Trope 2007 (2)]. Alleen in de groep slecht gedifferentieerde tumoren werd nog een significant verschil in overleving in het voordeel van de AC groep gevonden.

Complete stadiëring en AC

Voor de patiënten met een CS is nooit aangetoond dat AC de prognose verbetert. Subgroepanalyse van de ACTION trial liet zien dat na CS AC geen enkele verbetering van de overleving noch de progressie vrije overleving geeft ten opzichte van geen AC [Trimbos 2003 (3)]. Bovendien is de respons in de patiënten met een recidief uit de controle groep hoger dan bij de patiënten uit de AC groep. De vijfjaars overleving na een recidief in de controle groep was 40% en in de AC groep 18% [Trimbos 2003 (3)]. In een systematische review van alle RCT's op dit gebied werden die studies die compleet gestadiëerde patiënten hadden gerandomiseerd tussen wel en geen AC in een meta-analyse bestudeerd [Trope 2007 (2)]. Uit deze meta-

analyse kwam naar voren dat AC geen verschil maakte in overleving (HR 0,91; 95%CI 0,51-1,61). De auteurs concludeerden op dit punt: "*We do not believe that AC is indicated in the majority of stage I tumors that are adequately staged. In small and selective groups of very high risk patients, we consider the use of adjuvant CP*" [Trobe 2007 (2)].

Er is op gewezen dat de zogenaamde AC bij een groot deel van de patiënten niet adjuvant maar therapeutisch is omdat een deel van de micrometastasen gemist zijn [Winter 2003 (7)].

Aantal kuren

Over de optimale chemotherapie en het aantal kuren AC in geval van NCS bestaan geen doorslaggevende data. In de twee grootste gerandomiseerde studies (AC versus geen AC) werd in de AC groep gemiddeld vijf kuren Carboplatin of Cisplatin, al dan niet gecombineerd met Cyclophosphamide en Adriamycine, gegeven volgens de toen geldende standaard therapie voor het hoge stadium ovariumcarcinoom [Colombo 2003 (1); Trimbo 2003 (3); Trimbo 2003a (4)]. Aangezien de rationale van AC is om een occult stadium III te behandelen, zou eenzelfde therapie als voor het hoge stadium ovarium carcinoom, te weten: zes kuren Paclitaxel Carboplatin, in de rede liggen.

In één gerandomiseerde GOG studie werden patiënten met een CS ovariumcarcinoom gerandomiseerd tussen drie en zes kuren Paclitaxel Carboplatin [Bell 2006 (8)]. In deze studie werd geen verschil in overleving (vijfjaars overleving 81% en 83% respectievelijk voor de drie en zes kuren en hetzelfde als van de CS patiënten in de ACTION studie) gevonden. Het sterftecijfer was het zelfde voor beide groepen (HR 1,02; p = 0,94). Het recidiefcijfer is eveneens hetzelfde voor de drie en zes kuren (p = 0,18). Uit deze studie mag men niet concluderen dat drie kuren even goed zijn als zes kuren AC, omdat deze patiënten een CS hadden gehad.

Late effecten van AC

Patiënten met een vroeg stadium ovariumcarcinoom hebben een relatief goede prognose met een lange overleving. In die zin is het een populatie die gevoelig is voor de late bijwerkingen van chemotherapie zoals neurotoxiciteit en met name het ontwikkelen van een tweede primaire tumor zoals leukemie. Na 15 jaar wordt het risico daarop geschat op 20% (Travis 1999 (9)). Bij de patiënten met een laag stadium ovariumcarcinoom met een goede prognose dient AC dan ook juist gebaseerd te zijn op een goede indicatie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Colombo N, Guthrie D, Chiari S, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. J Natl Cancer Inst. 2003 Jan 15;95(2):125-32.
- 2 - Tropé C, Kaern J. Adjuvant chemotherapy for early-stage ovarian cancer: review of the literature. J Clin Oncol. 2007 Jul 10;25(20):2909-20. Review.

- 3 - Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. J Natl Cancer Inst. 2003 Jan 15;95(2):113-25.
- 4 - Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2003 Jan 15;95(2):105-12.
- 5 - Zanetta G, Rota S, Chiari S, et al. The accuracy of staging: an important prognostic determinant in stage I ovarian carcinoma. A multivariate analysis. Ann Oncol. 1998 Oct;9(10):1097-101.
- 6 - Elit L, Chambers A, Fyles A, et al. Systematic review of adjuvant care for women with Stage I ovarian carcinoma. Cancer. 2004 Nov 1;101(9):1926-35. Review.
- 7 - Winter-Roach B, Hooper L, Kitchener H. Systematic review of adjuvant therapy for early stage (epithelial) ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2003 Jul-Aug;13(4):395-404. Review.
- 8 - Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2006 Sep;102(3):432-9.
- 9 - Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. N Engl J Med. 1999 Feb 4;340(5):351-7.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Behandeling hoog stadium (IIb - IV)

De behandeling van het hoog stadium ovariumcarcinoom bestaat uit de combinatie van chirurgie, chemotherapie eventueel aangevuld met immunotherapie en angiogenese remmers. Primaire debulking gevolgd door chemotherapie is momenteel de standaard behandeling wanneer mogelijk. De waarde van inductiechemotherapie in combinatie met interval debulking wordt thans onderzocht (TRUST trial). Bij interval debulking bij Figo stadium IIIC wordt bij WHO: 0-1-patiënten toevoeging van HIPEC aanbevolen.

Bij het **hoge stadium**, stadium IIb, IIc, III, IV, zijn de belangrijkste prognostische factoren:

- De differentiatiegraad van de tumor.
- De Karnofsky-index.
- De diameter van de grootste laesie na de primaire debulkingoperatie.

De prognose en het beloop van het tubacarcinoom en het extra-ovarieel carcinoom zijn vergelijkbaar met die van het ovariumcarcinoom. De indeling en de behandeling is dan ook hetzelfde.

Uitgangsvraag

Hoe dient de behandeling van het epitheliaal ovariumcarcinoom in hoog stadium (IIb - IV) te verlopen?

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Diagnostische laparoscopie voorafgaand aan primaire debulking bij patiënten met verdenking stadium IIB-IV ovariumcarcinoom

Uitgangsvraag

Is een diagnostische laparoscopie bij patiënten met verdenking stadium IIB – IV ovariumcarcinoom, die op basis van conventionele work-up geschikt worden geacht voor een primaire debulking, een effectieve en veilige methode om de resectabiliteit te voorspellen en daarmee het aantal incomplete primaire debulkingen en daarmee onnodige ingrepen te verminderen?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Leidt de toevoeging van een diagnostische laparoscopie na de conventionele diagnostische work-up tot minder incomplete primaire debulkingen bij patiënten met stadium IIB – IV ovariumcarcinoom?
2. Wat is de incidentie van complicaties bij patiënten met stadium IIB – IV ovariumcarcinoom die een aanvullende diagnostische laparoscopie ondergaan in vergelijking met patiënten die geen diagnostische laparoscopie ondergaan?

Aanbeveling

Overweeg een diagnostische laparoscopie bij patiënten met verdenking stadium III ovariumcarcinoom die op basis van conventionele work-up geschikt worden geacht voor primaire debulking, om het aantal incomplete primaire debulkingen te verminderen.

Overwegingen

De toevoeging van een diagnostische laparoscopie bij patiënten waarbij een sterke verdenking is op stadium IIB-IV ovariumcarcinoom, die op basis van de conventionele work-up geschikt werden geacht voor een primaire debulking, leidt tot een aanzienlijk minder aantal incomplete primaire debulkingen vergeleken met patiënten die geen aanvullende diagnostische laparoscopie hebben ondergaan, namelijk 10% versus 39% [Rutten 2017].

In dezelfde studie was het verschil in het aantal incomplete primaire debulkingen in de groep met bewezen ovariumcarcinoom stadium III-IV zelfs groter; 8% incomplete debulkingen in de laparoscopie groep versus 46% incomplete debulkingen in de groep die direct een laparotomie onderging. Daarnaast heeft een aantal cohortstudies de nauwkeurigheid onderzocht van de diagnostische laparoscopie in het voorspellen van een tenminste optimale primaire debulking [Fagotti 2005; Fagotti 2006; Brun 2009]. In deze studies werd bij de gehele studiestudiepopulatie met verdenking stadium III-IV ovariumcarcinoom een diagnostische laparoscopie uitgevoerd. Er was dus geen voorselectie gemaakt van patiënten die op basis van conventionele work-up in aanmerking kwamen voor een primaire debulking, zoals dit wel in de geselecteerde studie van Rutten et al [2017] was gedaan. In deze cohortstudies werden patiënten die op basis van klinische factoren een contra-indicatie hadden voor chirurgie geëxcludeerd. In twee van de drie cohortstudies (beide studies van Fagotti et al.) werden tevens patiënten met een grote immobiele massa geëxcludeerd.

In deze cohortstudies varieerde de negatief voorspellende waarde (NPV) van de laparoscopie voor het voorspellen van tenminste optimale debulking van 70% tot 87%. De negatief voorspellende waarde is het

percentage patiënten die bij laparoscopie als tenminste optimaal debulkbaar werden beoordeeld waarbij dit ook inderdaad haalbaar was bij laparotomie, van het totaal aantal patiënten dat bij laparoscopie als tenminste optimaal debulkbaar werd beoordeeld. De (relatief) lage NPV bij Brun et al. (70%) werd deels verklaard omdat niet alle patiënten door een gynaecoloog-oncoloog waren geopereerd maar ook voor een deel door een algemeen gynaecoloog. Hierdoor was de incidentie van incomplete debulking relatief hoog in deze studie.

Een routine diagnostische laparoscopie is een extra chirurgische interventie, gepaard gaande met kosten en eventuele complicaties.

De incidentie van trocarmetastasen in deze setting is echter laag. In de studie van Rutten et al. [2017] ontwikkelde 3.0% trocarmetastasen van de patiënten die een diagnostische laparoscopie hadden ondergaan. In andere studies waarin de incidentie van trocarmetastasen in een soortgelijke setting werd onderzocht (bij patiënten met hoog-stadium ovariumcarcinoom, laparoscopie uitgevoerd voorafgaand aan primaire behandeling), varieerde de incidentie van 0% tot 3.8% [Fagotti 2005; Deffieux 2006; Angioli 2006; Fagotti 2006; Brun 2009]. Naast het feit dat de incidentie laag is, is het weinig relevant, omdat het de prognose niet beïnvloedt [Vergote 2005; Zivanovic 2008; Heitz 2010; Ataseven 2016]. Er is geen consensus over het management van trocarmetastasen. Het is te overwegen om de insteekopeningen te excideren ten tijde van de debulking. Er is echter geen evidence voor, dat dit een recidief voorkomt en het verschilt per gynaecoloog of dit wordt uitgevoerd.

De incidentie van de postoperatieve complicaties gerelateerd aan diagnostische laparoscopie is laag. Hiervan is één patiënte benoemd in het betreffende artikel die een wondinfectie had opgelopen [Rutten et al, 2017]. Daarnaast is het aantal graad 3-4 postoperatieve complicaties volgens the Common Terminology Criteria for Adverse events version 4.0 nagenoeg gelijk tussen de groep die wel een diagnostische laparoscopie heeft ondergaan en de groep die geen diagnostische laparoscopie heeft ondergaan.

Van de Vrie et al. [2017] heeft op basis van de resultaten van de RCT van Rutten et al [2017] een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd waarin tevens de kwaliteit van leven was meegenomen. Hierin werd geen verschil gezien in kwaliteit van leven tussen de patiënten die een diagnostische laparoscopie hadden ondergaan en de patiënten die direct een primaire debulking hadden ondergaan. Echter, een posthoc analyse liet zien dat patiënten die een incomplete primaire debulking hadden ondergaan een significant slechtere kwaliteit van leven hadden ten opzichte van patiënten die tenminste een optimale debulking hadden ondergaan of behandeld werden met neo-adjuvante chemotherapie.

In twee gerandomiseerde trials [Vergote et al 2010; Kehoe et al 2015) werd onderzocht of er verschil was in (progressie vrije) overleving tussen behandeling met neo-adjuvante chemotherapie en primaire debulking bij patiënten met stadium III-IV epitheliaal ovariumcarcinoom. Resultaten van deze trials lieten zien dat neo-adjuvante chemotherapie een non-inferieure behandeling is ten opzicht van primaire debulking. Echter, uit een posthoc analyse van de trial van Vergote et al [2010] kwam naar voren dat er een overlevingsvoordeel is voor patiënten met stadium IIIC ziekte en met extra-pelviene metastasen <4,5 cm indien er tenminste een optimale primaire debulking wordt behaald (voorkeur voor geen restziekte) ten opzichte van behandeling met neo-adjuvante chemotherapie.

Uit de gepoolde analyse van beide trials [Vergote et al, 2018] kwam tevens naar voren dat voor stadium IV, behandeling met neo-adjuvante chemotherapie de voorkeur heeft boven primaire debulking.

Vanuit de ESGO en ASCO richtlijn wordt geadviseerd om alleen primair te debulken bij stadium III-IV ovariumcarcinoom indien tenminste een optimale debulking (ASCO) of complete debulking (ESGO) haalbaar is en er geen sprake is van een hoog perioperatief risico profiel.

Met deze achtergrondkennis wordt geadviseerd dat er geen duidelijke plaats is voor een diagnostische laparoscopie bij patiënten met stadium IV ovariumcarcinoom en bij patiënten met een hoog perioperatief risicoprofiel, omdat bij deze patiënten in het algemeen geadviseerd wordt om te starten met neo-adjuvante chemotherapie in plaats van een primaire debulking bij uit te voeren.

Onderbouwing

Achtergrond

De standaardbehandeling bij het stadium IIB-IV epitheliaal ovarium carcinoom bestaat uit een combinatie van chirurgie waarbij zoveel mogelijk ziekte wordt verwijderd en minstens zes kuren chemotherapie waarbij een combinatie van carboplatin en paclitaxel wordt gegeven.

Indien primaire debulking mogelijk is, geeft de richtlijn aan dat dit de voorkeur heeft, mits tenminste een optimale debulking (≤ 1 cm rest tumor) haalbaar is (voorkeur voor macroscopisch geen restziekte) [RL Epitheliaal Ovariumcarcinoom 2018]. Indien een tenminste optimale debulking op basis van preoperatieve diagnostiek niet haalbaar is of bij te veel co-morbiditeit heeft neo-adjuvante chemotherapie gevolgd door een intervaldebulking de voorkeur. Bij stadium IV is er vaak sprake van een slechtere algehele conditie en zal in het algemeen gekozen worden voor neo-adjuvante chemotherapie gevolgd door intervaldebulking.

Indien er sprake is van een incomplete primaire debulking is de toegevoegde waarde van chirurgie op dat moment aan de behandeling van hoog-stadium ovariumcarcinoom nihil en is er sprake van een onnodige laparotomie. Het is daarom belangrijk om preoperatief in te schatten of een tenminste primaire optimale debulking haalbaar is of dat patiënten in beter in aanmerking kunnen komen voor neo-adjuvante chemotherapie gevolgd door een interval debulking in geval van respons op chemotherapie. Ondanks zorgvuldige preoperatieve evaluatie komt het regelmatig voor dat patiënten een incomplete primaire debulking ondergaan of dat er een open-dicht procedure wordt verricht. Er is veel onderzoek gedaan naar niet-invasieve methoden, gebaseerd op CT-scan bevindingen en tumormarkers, maar dit heeft tot nu toe niet geresulteerd in een voldoende nauwkeurige voorspelling van de resectabiliteit.

De vraag is daarom of de diagnostische laparoscopie voorafgaand aan een primaire debulking van toegevoegde waarde kan zijn aan de standaard work-up in de beoordeling van de haalbaarheid van tenminste een optimale debulking en daarmee het aantal onnodige primaire laparotomieën kan verminderen.

Conclusies

Matige kwaliteit GRADE	<p>Het uitvoeren van een diagnostische laparoscopie bij patiënten met verdenking IIB – IV ovariumcarcinoom, die op basis van conventionele work-up geschikt werden geacht voor primaire debulking, leidt tot een significante vermindering van het aantal incomplete debulkingen (10% versus 39%)</p> <p>Bron: Rutten et al [2017]</p>
Lage kwaliteit GRADE	<p>Het aantal graad 3-4 (volgens the Common Terminology Criteria for Adverse events version 4.0) post- en peroperatieve complicaties na debulking lijkt nagenoeg gelijk tussen patiënten die een diagnostische laparoscopie ondergaan en patiënten die geen diagnostische laparoscopie ondergaan (22% versus 26%). De incidentie van laparoscopisch gerelateerde complicaties is 1.0%. De meest voorkomende complicaties in beide studiearmen waren postoperatieve infecties, anemie waarvoor bloedtransfusie noodzakelijk en gastro-intestinaal van aard (ileus, dehydratie).</p> <p>Bron: Rutten et al [2017]</p>
Lage kwaliteit GRADE	<p>De incidentie van trocarmetastasen in patiënten met stadium IIB – IV ovariumcarcinoom die een diagnostische laparoscopie ondergaan na conventionele work-up lijkt zeer laag (3.0%)</p> <p>Bron: Rutten et al [2017]</p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er werd één studie [Rutten 2017] geselecteerd. In deze RCT werden patiënten geïncludeerd met sterke verdenking stadium IIB-IV epitheliaal ovariumcarcinoom, die op basis van de conventionele work-up geschikt werden geacht voor primaire debulking. Patiënten werden gerandomiseerd voor direct een primaire debulking of eerst een diagnostische laparoscopie. In deze experimentele studie arm werd op basis van de laparoscopie bevindingen gekozen voor alsnog primaire debulking indien debulking tot ≤ 1 cm resttumor haalbaar leek. Indien een tenminste optimale debulking niet haalbaar leek werd eerst neo-adjuvante chemotherapie gegeven gevolgd door een intervaldebulking.

Resultaten

Incomplete debulkingen

De beschreven resultaten betreffen de 'intention-to-treat analysis'. Van de patiënten waarbij een diagnostische laparoscopie werd gedaan en die geselecteerd werden voor primaire debulking, was bij 10% (10 van de 102) de debulking alsnog incompleet versus 39% (39 van de 99) in de groep waarbij geen diagnostische laparoscopie werd gedaan voorafgaand aan de primaire debulking (relatieve risico van 0.25; 95%CI 0.13-0.47, $P < 0.001$). In de subgroep van patiënten met bewezen stadium IIIC of IV ovariumcarcinoom was het verschil zelfs groter: 8% (6 van de 71) incomplete debulkingen in de groep waarbij een laparoscopie werd gedaan versus 46% (32 van de 69) in de groep waarbij geen laparoscopie werd gedaan.

Per- en postoperatieve complicaties

In de groep die een diagnostische laparoscopie hadden ondergaan, had 22% van de patiënten (22 van de 102) een graad 3-4 complicatie volgens the Common Terminology Criteria for Adverse events version 4.0. Dit bedroeg 26% in de groep (26 van de 99) die geen diagnostische laparoscopie had ondergaan (RR 0.82 95%CI 0.50 – 1.35). De meest voorkomende complicaties waren postoperatieve infecties, anemie waarvoor bloedtransfusie noodzakelijk en gastro-intestinaal van aard (ileus, dehydratie).

Eén patiënte in de diagnostische laparoscopie groep liep een laparoscopisch gerelateerde complicatie op, namelijk een wondinfectie waarvoor opname en antibiotica (1.0%).

Trocarmetastasen

Drie procent van de patiënten (3 van de 102) die een diagnostische laparoscopie hadden ondergaan ontwikkelde trocarmetastasen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat “Aantal incomplete debulkingen” is met één niveau verlaagd, vanwege de risk of bias (geen blinding behandelaar).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat “Complicaties: post- en peroperatieve complicaties” is met twee niveaus verlaagd vanwege imprecisie (weinig events) en risk of bias (geen blinding behandelaar).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat “Complicaties: Incidentie trocarmetastasen” is met twee niveaus verlaagd vanwege imprecisie (weinig events) en risk of bias (geen blinding behandelaar).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden, is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Is een diagnostische laparoscopie bij patiënten met verdenking stadium IIB – IV ovariumcarcinoom, die op basis van conventionele work-up geschikt worden geacht voor primaire debulking, een effectieve en veilige methode om de resectabiliteit te voorspellen en daarmee het aantal incomplete primaire debulkingen te verminderen?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Leidt de toevoeging van een diagnostische laparoscopie na de conventionele diagnostische work-up tot minder incomplete primaire debulkingen bij patiënten met stadium IIB – IV ovariumcarcinoom?
2. Wat is de incidentie van complicaties bij patiënten met stadium IIB – IV ovariumcarcinoom die een aanvullende diagnostische laparoscopie ondergaan in vergelijking met patiënten die geen diagnostische laparoscopie ondergaan?

PICO

P: Patiënten met verdenking stadium IIB – IV ovariumcarcinoom geschikt geacht voor primaire debulking op basis van conventionele work-up;

I: Toevoegen diagnostische laparoscopie aan conventionele work-up bestaande uit CT-thorax-abdomen of CT-abdomen / X-thorax, CA125, leeftijd en performance status;

C: Geen diagnostische laparoscopie toevoegen aan conventionele work-up bestaande uit CT-thorax-abdomen of CT-abdomen / X-thorax, CA125, leeftijd en performance status;

O: aantal incomplete primaire debulkingen, per- en postoperatieve complicaties (6) en trocarmetastasen.

Relevante uitkomstmaten

De uitkomstmaat "Aantal incomplete primaire debulkingen" werd door de werkgroep als kritiek voor besluitvorming geacht.

De uitkomstmaat "Aantal per- en postoperatieve complicaties" werd door de werkgroep als belangrijk voor besluitvorming geacht.

De uitkomstmaat "Incidentie van trocarmetastasen" werd door de werkgroep als beperkt belangrijk voor besluitvorming geacht.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

Per uitkomstmaat:

Aantal incomplete primaire debulkingen

Werkgroep definieerde een significant verschil als klinisch relevant.

Aantal per- en postoperatieve complicaties

Werkgroep definieerde een significant verschil als klinisch relevant.

Definiëren van uitkomstmaten

(Tenminste) optimale debulking:

Grootste tumordepositie na debulking achtergelaten is ≤ 1 cm in doorsnede.

Incomplete debulking (waaronder ook de open/dicht procedures):

Grootste tumordepositie na debulking achtergelaten is > 1 cm in doorsnede.

Zoeken en selecteren (Methode)

Er werd gezocht in Medline en EMBASE naar alle artikelen tot en met maart 2018. De volgende zoektermen (en bijbehorende synoniemen) werden gebruikt: "(diagnostic) laparoscopy", "ovarian cancer" en "debulking surgery".

De artikelen werden geselecteerd op basis van uitkomstmaten (vermindering incomplete primaire debulkingen en complicaties), populatie (patiënten met stadium IIB – IV ovariumcarcinoom) en design.

De zoekactie leverde na ontdubbelen 888 artikelen op. Op basis van titel/abstract werd er een voorselectie

van artikelen gemaakt. Dit resulteerde in 30 artikelen. Uiteindelijk bleek op basis van full tekst één artikel (Rutten et al, 2017) geschikt te zijn om de uitgangsvraag te beantwoorden, omdat dit de enige studie is die een vergelijking maakt met een groep met die geen diagnostische laparoscopie heeft ondergaan. De voornaamste redenen dat artikelen niet geschikt waren betroffen; geen toepasselijke uitkomstmaten (vermindering aantal primaire incomplete debulkingen), niet geschikt design (cohortstudies waarbij geen vergelijking werd gemaakt met een groep die geen diagnostische laparoscopie heeft ondergaan) en alleen abstract beschikbaar (hoofdzakelijk congres gerelateerde abstracts).

Voor een uitgebreidere omschrijving van de zoekactie en selectie van artikelen wordt verwezen naar Zoekverantwoording.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 23-12-2021

Laatst geautoriseerd : 23-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Angioli R, Palaia I, Zullo MA, Muzii L, Mancini N, Calcagno M, et al. Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;100(3):455-61.
- 2 - Ataseven B, du Bois A, Harter P, Prader S, Grimm C, Kurzeder C, et al. Impact of Abdominal Wall Metastases on Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(9):1594-600.
- 3 - Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heikau S, Heitz F, Traut A, et al. Prognostic Impact of Port-Site Metastasis After Diagnostic Laparoscopy for Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(Suppl 5):834-40. Epitheliaal Ovariumcarcinoom, landelijke richtlijn 2018.
- 4 - Brun JL, Rouzier R, Selle F, Houry S, Uzan S, Darai E. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery for stage III/IV ovarian cancer: contribution of diagnostic laparoscopy. *BMC Cancer.* 2009;9:171.
- 5 - Deffieux X, Castaigne D, Pomel C. Role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction in advanced stages of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16 Suppl 1:35-40.
- 6 - Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, Lo Voi R, Bifulco G, Testa AC, et al. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol.* 2005;96(3):729-35.
- 7 - Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(8):1156-61.
- 8 - Heitz F, Ognjenovic D, Harter P, Kommoss S, Ewald-Riegler N, Haberstroh M, et al. Abdominal wall metastases in patients with ovarian cancer after laparoscopic surgery: incidence, risk factors, and complications. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(1):41-6.
- 9 - Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet (London, England).* 2015;386(9990):249-57.
- 10 - Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(7):1534-42.
- 11 - Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, Gaarenstroom KN, Naaktgeboren CA, van Gorp T, et al. Laparoscopy to Predict the Result of Primary Cytoreductive Surgery in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(6):613-21.
- 12 - van de Vrie R, van Meurs HS, Rutten MJ, Naaktgeboren CA, Opmeer BC, Gaarenstroom KN, et al. Cost-effectiveness of laparoscopy as diagnostic tool before primary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;146(3):449-56.

- 13 - Vergote I, Coens C, Nankivell M, Kristensen GB, Parmar MKB, Ehlen T, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *The Lancet Oncology*. 2018;19(12):1680-7.
- 14 - Vergote I, Marquette S, Amant F, Berteloot P, Neven P. Port-site metastases after open laparoscopy: a study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(5):776-9.
- 15 - Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;363(10):943-53.
- 16 - Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(28):3460-73.
- 17 - Zivanovic O, Sonoda Y, Diaz JP, Levine DA, Brown CL, Chi DS, et al. The rate of port-site metastases after 2251 laparoscopic procedures in women with underlying malignant disease. *Gynecol Oncol*. 2008;111(3):431-7.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Chirurgie (hoog stadium)

Uitgangsvraag

Hoe dient de chirurgische behandeling van het hoog stadium (IIb-IV) epitheliaal ovariumcarcinoom te verlopen?

Aanbeveling

In "Onderbouwing" wordt de chirurgische behandeling besproken.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Chirurgie

Primaire debulking chirurgie is de standaard behandeling bij het hoge stadium ovariumcarcinoom. Hieronder wordt verstaan het verwijderen van de adnexen, de uterus, ten minste het infracolische deel van het omentum evenals resectie van alle macroscopische tumor. Indien een complete (macroscopisch geen zichtbare rest), dan wel optimale debulking chirurgie (alle laesies ≤ 1 cm) niet mogelijk is, wordt geprobeerd zo veel mogelijk tumor te verwijderen. Hierbij dient de morbiditeit van de ingreep steeds in het oog te worden gehouden.

- complete debulking = macroscopisch geen zichtbare rest
- optimale debulking = alle laesies ≤ 1 cm
- incomplete debulking = debulking tot resten > 1 cm

Definitie restlaesie

De grootte van de tumorrest, gedefinieerd als de maximale diameter (lengte, breedte of diepte) van de afzonderlijke tumordeposities, na de primaire debulking chirurgie en de performance status zijn de belangrijkste prognostische factoren voor de overleving en progressie vrije overleving. Hoewel tachtig procent van de ovariumtumoren respondeert op de paclitaxel/platinum chemotherapie, is de kans op een complete remissie bij patiënten met grote tumorresten en in een slechte conditie slechts 20%. Patiënten met een macroscopische resectie van alle tumorlaesies daarentegen, hebben een kans op een (pathologisch) complete remissie van 80%. De vijfjaarsoverleving van alle patiënten die met chemotherapie werden behandeld is slechts 30%. Patiënten bij wie een macroscopisch complete debulking kon worden verricht hebben een vijfjaarsoverleving van ruim 60%. Dit laatste gegeven onderstreept de verantwoordelijkheid die men op zich neemt als men een debulking operatie verricht. De operatie dient daarom door of in samenwerking met een ervaren gynaecologisch oncoloog te worden verricht.

Bij patiënten bij wie een primaire tumor debulking chirurgie een contra indicatie is, kan primair gestart worden met inductiechemotherapie gevolgd door interval debulking chirurgie na drie chemokuren.

Indien de primaire debulking niet tot een optimaal resultaat heeft geleid dient na drie chemokuren en goede respons een interval debulking te worden overwogen.

Interval debulking

Van de Burg (1995 (1)) toonde aan dat na suboptimale primaire cytoreductieve chirurgie, intervaldebulking tot een verlenging van de (ziektevrije) overleving leidde. Dit werd echter niet bevestigd door Rose (2004 (2)), die eveneens het effect van intervaldebulking onderzocht na suboptimale primaire chirurgie. In deze studie was echter al in eerste instantie een maximale inspanning geleverd door de gynaecologisch oncoloog om te komen tot een optimale debulking, hetgeen in de studie van Van de Burg niet altijd het geval was. De tumorresten na primaire cytoreductieve chirurgie waren dan ook kleiner in de studie van Rose, terwijl daarnaast een meer effectief, paclitaxel bevattend chemotherapieschema gegeven werd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - Burg ME van de, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med 1995; 332: 629-34

2 - Rose PG, Nerenstone S et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma N Engl J Med. 2004 Dec 9;351(24):2489-97

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - HIPEC (hoog stadium)

Uitgangsvraag

Welke plaats heeft HIPEC in de behandeling van patiënten met een stadium III primair epitheliaal ovariumcarcinoom?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Geeft behandeling met cytoreductieve chirurgie en HIPEC een verlengde recidievrije overleving voor patiënten met een primair stadium III epitheliaal ovariumcarcinoom?
2. Geeft behandeling met cytoreductieve chirurgie en HIPEC een verlengde algehele overleving voor patiënten met een primair stadium III epitheliaal ovariumcarcinoom?
3. Geeft behandeling met cytoreductieve chirurgie en HIPEC meer toxiciteit dan behandeling zonder HIPEC?

Aanbeveling

Voor patiënten met primair FIGO stadium III ovariumcarcinoom bij wie behandeling met neo-adjuvante chemotherapie en intervaldebulking noodzakelijk is, dient behandeling met HIPEC te worden aangeboden zoals beschreven in de betreffende studie door van Driel et al., 2018.

Overwegingen

Ondanks maximale behandeling middels een complete of optimale debulking en platinumbevattende chemotherapie, heeft 80% van de patiënten met een hoog stadium ovariumcarcinoom binnen 2 jaar een recidief.

In een gerandomiseerde studie leidde behandeling met intervaldebulking en HIPEC tot langere ziektevrije en algehele overleving vergeleken met behandeling zonder HIPEC (Van Driel et al., 2018). Ook prospectieve case-controle studies met lagere patiëntaantallen lieten een winst in ziektevrije en algehele overleving zien, hoewel vaak de mediane overleving niet werd bereikt, en overleving werd weergegeven in percentage na een bepaalde periode. Bovendien geven deze studies een hoog risico op selectiebias (Cascales-Campos et al., 2014; Fagotti et al., 2012; Gori et al., 2005; Kim et al., 2010; Ryu et al., 2004; Warschkow et al., 2012).

Ondanks deze beperking in de literatuur, wordt er uitgegaan van een verbetering in overleving voor patiënten behandeld met een debulking en HIPEC, zonder dat dit gepaard gaat met meer (postoperatieve) toxiciteit.

De bovengenoemde studies includeren patiënten met verschillende ziektestadia, waarbij patiënten worden behandeld met HIPEC in combinatie met een primaire of een intervaldebulking. HIPEC wordt uitgevoerd met verschillende middelen en doseringen. Bovendien wordt HIPEC in de meerderheid van de gevallen uitgevoerd wanneer er een complete of optimale debulking werd bereikt. In deze richtlijn worden aanbevelingen gedaan op basis van gerandomiseerde studies. In de gerandomiseerde studie die in deze richtlijn is beoordeeld werden enkel patiënten geïnccludeerd met stadium III ziekte, die door uitgebreidheid van ziekte een intervaldebulking moesten ondergaan. Het advies is gericht op deze specifieke groep

patiënten. In de studie is een leeftijdsgrens aangehouden van 76 jaar, alhoewel het in de praktijk zinvoller lijkt om te kijken naar de performance status zoals weergegeven met behulp van de WHO-classificatie WHO 0-1 wat ook één van de inclusiecriteria was.

Op basis van de bewijskracht van de huidige literatuur, wordt aanbevolen om behandeling met HIPEC aan te bieden in combinatie met een intervaldebulking, wanneer een complete of optimale intervaldebulking wordt bereikt. Deze aanbeveling geldt voor patiënten met stadium III ziekte waarbij vanwege uitgebreidheid van de ziekte een uitgebreide primaire debulking niet haalbaar wordt geacht. HIPEC dient te worden uitgevoerd met gebruik van cisplatin als spoelmiddel, met een dosering van 100 mg/m² en een abdominale temperatuur van 40°C gedurende 90 minuten, waarbij volgens protocol natrium thiosulfaat wordt toegediend ter preventie van nefrotoxiciteit.

Onderbouwing

Achtergrond

Gevorderd stadium epitheliaal ovariumcarcinoom wordt behandeld door een combinatie van cytoreductieve chirurgie (debulking) en platinum-houdende chemotherapie (meestal carboplatin en paclitaxel). Er wordt ofwel een primaire debulking verricht waarna er aanvullend 6 kuren chemotherapie worden gegeven, of er wordt gestart met 3 kuren chemotherapie gevolgd door een interval debulking, waarna nog 3 kuren chemotherapie volgen (Wright et al., 2016). Het doel van de debulking operatie is om alle zichtbare ziekte te verwijderen, dit wordt een "complete debulking" genoemd. Wanneer na de operatie de restlaesies <1 cm zijn, wordt er gesproken van een "optimale debulking". De hoeveelheid restziekte en debulkingsoperatie heeft een directe relatie met de overleving (Bristow, Tomacruz, Armstrong, Trimble, & Montz, 2002). Het uitvoeren van een primaire debulking heeft de voorkeur. Wanneer een complete/optimale primaire debulking echter bij diagnose niet mogelijk wordt geacht, wordt er gekozen om te starten met neo-adjuvante chemotherapie en een intervaldebulking.

Ondanks maximale behandeling, is de vijfjaarsoverleving van de totale groep patiënten met een ovariumcarcinoom in Nederland 37,5% (95% CI: 36,2-38,7) (Allemani et al., 2018).

Na een primaire debulking wordt de chemotherapie in de meeste gevallen intraveneus gegeven. Daarnaast zijn er gerandomiseerde studies die hebben aangetoond dat, wanneer de chemotherapie wordt gegeven via een peritoneale verblijfskatheter in aansluiting op een primaire complete of optimale debulking, dit tot een betere overleving leidt voor patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom (Armstrong et al., 2006; Jaaback, Johnson, & Lawrie, 2016). Omdat deze manier van toedienen van chemotherapie via een verblijfskatheter gepaard gaat met meer complicaties en bijwerkingen, is deze vorm van toediening niet algemeen geaccepteerd (Walker et al., 2006).

Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) is een techniek waarbij het gehele peritoneale oppervlak peroperatief wordt gespoeld met verwarmde chemotherapie. Theoretisch gezien is dit het meest effectief voor microscopisch achtergebleven restziekten na een debulkingoperatie en wordt er een betere intra-abdominale verdeling van de chemotherapie bereikt. Het verhitten van de chemotherapie geeft een

versterkt cytotoxisch effect (Ohno, Siddik, Kido, Zwelling, & Bull, 1994). Recente literatuur laat zien dat HIPEC leidt tot een verbeterde overleving van een bepaalde groep patiënten met een hoog stadium ovariumcarcinoom.

In deze module willen we middels een gestructureerd literatuuronderzoek volgens de GRADE-methode vaststellen of deze procedure aan de behandeling van een gevorderd stadium primair epitheliaal ovariumcarcinoom moet worden toegevoegd.

Conclusies

Hoog GRADE	<p>Bij patiënten met een primair stadium III ovariumcarcinoom bij wie na behandeling met neo-adjuvante chemotherapie een complete of optimale intervaldebulking mogelijk is, geeft een behandeling met een complete/optimale intervaldebulking in combinatie met HIPEC een betere ziektevrije overleving dan complete/optimale intervaldebulking alleen.</p> <p>Van Driel, 2018</p>
Hoog GRADE	<p>Bij patiënten met een primair stadium III ovariumcarcinoom bij wie na behandeling met neo-adjuvante chemotherapie een complete of optimale intervaldebulking mogelijk is, geeft een behandeling met een complete/optimale intervaldebulking in combinatie met HIPEC een betere algehele overleving dan complete/optimale intervaldebulking alleen.</p> <p>Van Driel, 2018</p>
Matig GRADE	<p>Er zijn geen redenen om aan te nemen dat behandeling met complete/optimale intervaldebulking in combinatie met HIPEC leidt tot meer bijwerkingen en complicaties dan complete/optimale intervaldebulking alleen, wanneer de juiste maatregelen genomen worden.</p> <p>Van Driel, 2018</p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Bij de zoekstrategie en de evidencetabellen is de uitgebreide literatuursearch en selectie van artikelen beschreven. Van de 307 resultaten werden 54 artikelen voorgeselecteerd op basis van titel en abstract. Er werd 1 gerandomiseerde fase III studie geselecteerd, welke was gepowered op analyse van de recidievrije overleving (Van Driel et al., 2018). In deze studie werden 245 patiënten met een primair stadium III ovariumcarcinoom bij wie behandeling met neo-adjuvante chemotherapie en intervaldebulking noodzakelijk was na 3 kuren chemotherapie gerandomiseerd tussen een intervaldebulking met of zonder HIPEC (OVHIPEC-studie). In de studie-arm werd HIPEC uitgevoerd aan het eind van een complete/optimale debulking met gebruik van cisplatin (100 mg/m²) waarbij de spoeling bij een temperatuur van 40°C gedurende 90 minuten werd uitgevoerd. Om nierschade te voorkomen werd er tijdens de HIPEC en 6 uur hierna intraveneus natrium thiosulfaat gegeven. Na intervaldebulking met of zonder HIPEC, werden de patiënten behandeld met 3 kuren adjuvante chemotherapie. Patiënten werden gevolgd gedurende 5 jaar,

met reguliere controles op specifieke tijden, inclusief geplande bepalingen van tumormarkers en CT-scans. Toxiciteit werd gescoord aan de hand van de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE). Kwaliteit van leven werd gemeten aan de hand van de volgende European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) vragenlijsten: de Core-30 vragenlijst (QLQ-C30), de ovariumcarcinoom-module (QLQ-OV28) en de colorectaal carcinoom-module (QLQ-CR38).

Resultaten

Ziektevrije en algehele overleving

De multicenter fase III studie, uitgevoerd door Van Driel et al., heeft patiënten met een primair stadium III ovariumcarcinoom gerandomiseerd om een intervaldebulking met of zonder HIPEC te ondergaan. De studie had een open-label design, waarbij patiënten na 3 kuren neo-adjuvante chemotherapie peroperatief werden gerandomiseerd, wanneer een complete of optimale debulking was bereikt. Er werden 122 patiënten behandeld met HIPEC met cisplatin (100 mg/m^2) gedurende 90 minuten. In de intervaldebulking-groep (de controle-arm), had 89% een recidief, vergeleken met 81% in de groep behandeld met intervaldebulking en HIPEC (HIPEC-arm) (HR 0,66; 95% BI, 0,50-0,87; $p=0,003$). De mediane recidiefvrije overleving was 10,7 maanden in de controle-arm en 14,2 maanden in de HIPEC-arm (Van Driel et al., 2018).

Bij een mediane follow-up van 4,7 jaar was 62% in de controle-arm en 50% in de HIPEC-arm overleden (HR 0,67; 95% BI, 0,48-0,94; $p=0,02$). De mediane overleving was 33,9 maanden in de controle-arm en 45,7 maanden voor de HIPEC-arm.

De driejaarsoverleving in de OVHIPEC-1 studie was 48% (95% Betrouwbaarheidsinterval [BI] 39 tot 58) in de controle-arm en 62% (95% BI 54 tot 72) in de HIPEC-arm.

Toxiciteit

Uit de studie van Van Driel et al. blijkt dat behandeling met HIPEC gepaard ging met een langere OK-tijd veroorzaakt door de toevoeging van HIPEC (mediane OK duur: 192 min. vs. 338 min.), en een dag IC-opname. Ernstige toxiciteit (graad 3-4) werd gezien in 30 patiënten (25%) in de controle-arm, en in 32 (27%) in de arm behandeld met intervaldebulking en HIPEC. Eén patiënt in de controlegroep overleed binnen 30 dagen na de operatie.

In totaal werd er bij 59 patiënten een darmresectie uitgevoerd (30 in de controlegroep, 29 in de HIPEC-groep). Binnen de groep die een darmresectie onderging, werd er vaker een stoma geplaatst in de groep die HIPEC onderging (21/29 patiënten [72%] vs 13/30 [43%], $p=0,04$).

Alhoewel er geen bewijs is dat een anastomose na HIPEC ook daadwerkelijk leidt tot meer complicaties, zijn de precieze redenen voor het aanleggen van een - al dan niet tijdelijk - stoma niet bekend.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de ziektevrije overleving werd gedefinieerd als "hoog". Er is één gerandomiseerde studie uitgevoerd met hoge kwaliteit.

De bewijskracht voor de algehele overleving werd gedefinieerd als "hoog". Er is één gerandomiseerde studie uitgevoerd met hoge kwaliteit.

De bewijskracht voor toxiciteit gerelateerd aan HIPEC werd gedefinieerd als "matig". Er is één gerandomiseerde studie uitgevoerd met hoge kwaliteit, die niet primair gepowered was op toxiciteit.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden, is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Zorgt een debulking met Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) (I) in vergelijking met een debulking (C) alleen voor een verbetering in overleving (O) bij patiënten met een ovariumcarcinoom (P)?

PICO

P: Patiënten met epitheliaal ovariumcarcinoom

I: Debulking gevolgd door HIPEC

C: Debulking

Selectie

Met de literatuursearch is aanvankelijk een bredere vraag uitgezet, zodat alle relevante literatuur gevonden en gescreend zou worden. Er werd geen uitkomstmaat (O) toegevoegd aan de zoektermen, om alle resultaten omtrent alle mogelijk uitkomstmaten mee te nemen in de eerste selectie.

Bij de uiteindelijke beoordeling van de artikelen zijn alleen de artikelen meegenomen die:

- betrekking hebben op de primaire behandeling van het ovariumcarcinoom (recidieven werden geëxcludeerd);
- patiënten includeren met stadium III ovariumcarcinoom, omdat deze theoretisch gezien de meeste baat hebben van behandeling met HIPEC (extra-ovariële ziekte verspreid buiten het bekken, zonder parenchymale ingroei in intra-abdominale organen of extra-abdominale ziekte);
- algehele- en recidiefvrije overleving meenemen als uitkomstmaat.

Vervolgens is de selectie gebaseerd op kwaliteit van het trialdesign. Gerandomiseerde fase III studies hadden de voorkeur, indien deze niet worden gevonden zullen ook gecontroleerde observationele studies worden meegenomen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte ziektevrije en totale overleving kritieke uitkomstmaten voor de besluitvorming. Er werd tevens gekeken naar toxiciteit.

Indien van toepassing:

- De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt.
- De ziektevrije overleving is de periode (in maanden) vanaf de debulking tot aan een klinisch of histologisch vastgesteld recidief of door ziekte veroorzaakte sterfte.
- De totale overleving is de periode (in maanden) vanaf de debulking tot aan ziekte veroorzaakte of niet-ziekte veroorzaakte sterfte.
- Incidentie van toxiciteit gerelateerd aan HIPEC.

Per uitkomstmaat:*Ziektevrije overleving*

De werkgroep definieerde een significante hazard-ratio/odds ratio als een relevant verschil.

Totale overleving

De werkgroep definieerde een significante hazard-ratio/odds ratio als een relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Pubmed werd er een literatuursearch uitgevoerd met de volgende zoektermen op 22-01-2018: hipee, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, hyperthermia, induced, fever therapy, induced hyperthermia, thermotherapy, therapeutic hyperthermia, local hyperthermia, Ovarian Neoplasms, ovarian neoplasm, ovarian tumor, ovarian tumour, ovarian cancer, ovarian malignancy, ovarian oncology, ovarian carcinoma, ovary cancer, ovaries cancer, cytoreduction, interval debulking, debulking. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlagen 6 en 7. De literatuursearch leverde 307 resultaten op. Er werd een eerste selectie van studies verricht op basis van het abstract. Er werd gekeken naar de volgende criteria: relevantie voor beantwoorden uitgangsvraag, het rapporteren van survivaldata, origineel onderzoek of systematisch review, studiepopulatie (ovariumcarcinoom hoog stadium).

Op basis van titel en abstract werden er 54 artikelen voorgeselecteerd. Na kritische beoordeling van de volledige tekst werd er nog 1 artikel toegevoegd vanuit referenties van de beoordeelde artikelen (fase II studie).

Uiteindelijk werd er hieruit één gerandomiseerde fase III studie geselecteerd.

Voor de overweging van het advies in deze richtlijn werden bovendien nog een zevental andere artikelen geselecteerd van mindere methodologische kwaliteit; twee prospectieve studies met controle-arm; 4 retrospectieve case-control studies; en een prospectieve fase II studie. De selectie werd gedaan op basis van de patiëntenpopulatie (patiënten in de primaire behandelsetting), en de gerapporteerde uitkomsten en het studiedesign (controlegroep aanwezig). Deze zeven artikelen rapporteren de mediane overleving, of het percentage overleving na 1, 3, of 5 jaar voor de verschillende behandelarmen. Groepen waren soms heterogeen, door inclusie van patiënten in verschillende ziektestadia en konden daarom niet getoetst worden aan de hand van GRADE. Bovendien werd er een variatie gezien in het middel en de dosering van het chemotherapeutikum gebruikt voor de spoeling. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten van deze studies zijn samengevat in een literatuuroverzicht.

Resultaten

Eén onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk-of-bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2019

Laatst geautoriseerd : 01-12-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Allemani, C., Matsuda, T., Di Carlo, V., Harewood, R., Matz, M., Niksic, M., . . . Coleman, M. P. (2018). Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*, 391(10125), 1023-1075. doi:10.1016/s0140-6736(17)33326-3
- 2 - Armstrong, D. K., Bundy, B., Wenzel, L., Huang, H. Q., Baergen, R., Lele, S., . . . Burger, R. A. (2006). Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 354(1), 34-43. doi:10.1056/NEJMoa052985
- 3 - Bristow, R. E., Tomacruz, R. S., Armstrong, D. K., Trimble, E. L., & Montz, F. J. (2002). Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*, 20(5), 1248-1259. doi:10.1200/jco.2002.20.5.1248
- 4 - Cascales-Campos, P. A., Gil, J., Gil, E., Feliciangeli, E., Gonzalez-Gil, A., Parrilla, J. J., & Parrilla, P. (2014). Treatment of microscopic disease with hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy after complete cytoreduction improves disease-free survival in patients with stage IIIC/IV ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*, 21(7), 2383-2389. doi:10.1245/s10434-014-3599-4
- 5 - Fagotti, A., Costantini, B., Petrillo, M., Vizzielli, G., Fanfani, F., Margariti, P. A., . . . Scambia, G. (2012). Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a case-control study on survival in patients with two year follow-up. *Gynecol Oncol*, 127(3), 502-505. doi:10.1016/j.ygyno.2012.09.020
- 6 - Gori, J., Castano, R., Toziano, M., Habich, D., Staringer, J., De Quiros, D. G., & Felci, N. (2005). Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 15(2), 233-239. doi:10.1111/j.1525-1438.2005.15209.x
- 7 - Jaaback, K., Johnson, N., & Lawrie, T. A. (2016). Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(1), Cd005340. doi:10.1002/14651858.CD005340.pub4
- 8 - Kim, J. H., Lee, J. M., Ryu, K. S., Lee, Y. S., Park, Y. G., Hur, S. Y., . . . Kim, S. J. (2010). Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using paclitaxel in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol*, 101(2), 149-155. doi:10.1002/jso.21448
- 9 - Ohno, S., Siddik, Z. H., Kido, Y., Zwelling, L. A., & Bull, J. M. (1994). Thermal enhancement of drug uptake and DNA adducts as a possible mechanism for the effect of sequencing hyperthermia on cisplatin-induced cytotoxicity in L1210 cells. *Cancer Chemother Pharmacol*, 34(4), 302-306.
- 10 - Ryu, K. S., Kim, J. H., Ko, H. S., Kim, J. W., Ahn, W. S., Park, Y. G., . . . Lee, J. M. (2004). Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 94(2), 325-332. doi:10.1016/j.ygyno.2004.05.044
- 11 - van Driel, W. J., Koole, S. N., Sikorska, K., Schagen van Leeuwen, J. H., Schreuder, H. W. R., Hermans, R. H. M., . . . Sonke, G. S. (2018). Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 378(3), 230-240. doi:10.1056/NEJMoa1708618
- 12 - Walker, J. L., Armstrong, D. K., Huang, H. Q., Fowler, J., Webster, K., Burger, R. A., & Clarke-Pearson, D. (2006). Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 100(1), 27-32. doi:10.1016/j.ygyno.2005.11.013
- 13 - Warschkow, R., Tarantino, I., Lange, J., Muller, S. A., Schmied, B. M., Zund, M., & Steffen, T. (2012). Does hyperthermic intraoperative chemotherapy lead to improved outcomes in patients with ovarian cancer? A single center cohort study in 111 consecutive patients. *Patient Saf Surg*, 6(1), 12. doi:10.1186/1754-9493-6-12
- 14 - Wright, A. A., Bohlke, K., Armstrong, D. K., Bookman, M. A., Cliby, W. A., Coleman, R. L., . . . Edelson, M. I. (2016). Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol*, 143(1), 3-15. doi:10.1016/j.ygyno.2016.05.022

Intraveneuze chemotherapie (hoog stadium) bij epitheliaal ovariumcarcinoom

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Inductie chemotherapie
- Wekelijkse schema's

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Inductiechemotherapie met interventie chirurgie

Uitgangsvraag

Welke behandeling heeft de voorkeur bij gevorderde ziekte: inductiechemotherapie met interventie chirurgie of primaire debulking waarna chemotherapie?

Aanbeveling

Drie kuren neoadjuvante platinum bevattende chemotherapie gevolgd door interval debulking en nog minstens 3 kuren platinumbevattende chemotherapie is de behandeling van voorkeur wegens een lagere morbiditeit en een vergelijkbare overleving ten opzichte van primaire debulking gevolgd door minstens 6 kuren platinum bevattende chemotherapie.

Overwegingen

In de Cochrane review van Morrison (2007 [3](#)) wordt melding gemaakt van nog 2 andere lopende studies. Kumar (2010 [4](#)) presenteerde de resultaten intussen op het IGCS congres in Praag. 139 patiënten met stadium IIIC of IV ovariumcarcinoom werden gerandomiseerd tussen primaire debulking gevolgd door platinum bevattende chemotherapie (n=68) en neoadjuvante platinum bevattende chemotherapie gevolgd door interval debulking (n=71). Ook hier verschilden de mediane totale overleving (39 vs. 41 maanden) en progressievrije overleving (12 vs. 13 maanden) niet tussen beide behandelgroepen. De resultaten van de CHORUS studie (NCT00075712) zijn nog niet bekend gemaakt.

De search identificeerde nog een derde lopende studie in Japan [Onda 2008 [5](#)]. De recrutering voor deze studie startte in november 2006. De onderzoekers mikken op een inclusie van 300 vrouwen met stadium IIIC of IV ovariumcarcinoom, peritoneaal carcinoom of tubacarcinoom.

Onderbouwing

Conclusies

Primaire debulking uitgevoerd vóór minstens 6 kuren platinum bevattende chemotherapie of debulking uitgevoerd na 3 kuren neoadjuvante platinum bevattende chemotherapie en gevolgd door minstens 3 kuren adjuvante platinum bevattende chemotherapie resulteert in een vergelijkbare overleving.

Niveau 2: A2 Vergote 2010

B Liu 2004

Complete resectie van alle macroscopische tumor bij de primaire chirurgie of na neoadjuvante chemotherapie van een stadium IIIC of IV invasief epitheliaal ovariumcarcinoom is de belangrijkste prognostische factor voor totale overleving, ongeacht het tijdstip van chirurgie.

Niveau 3: A2 Vergote 2010

Neoadjuvante chemotherapie met interval debulking gevolgd door chemotherapie gaat gepaard met

significant minder peri- en postoperatieve complicaties dan primaire debulking gevolgd door minstens 6 kuren platinum bevattende chemotherapie.

Niveau 3: A2 Vergote 2010

Samenvatting literatuur

Sinds de vorige versie van deze richtlijn zijn intussen de resultaten van de EORTC 55971 studie [Vergote, 2010 (1)] verschenen. Hierin werden 670 vrouwen met een stadium IIIC of IV invasief epitheliaal ovariumcarcinoom, peritoneaal carcinoom of tubacarcinoom gerandomiseerd tussen primaire debulking gevolgd door ≥ 6 kuren van een platinum bevattende chemotherapie (\pm interval debulking chirurgie) ($n=336$) en 3 kuren neoadjuvante platinum bevattende chemotherapie gevolgd door interval debulking en ≥ 3 kuren platinum bevattende chemotherapie ($n=334$). De mediane totale overleving (29 vs. 30 maanden) en progressievrije overleving (12 maanden in beide groepen) verschilden niet tussen beide behandelgroepen. Alleen in de subgroep analyse leek bij patiënten met een metastatische tumor < 5 cm de totale overleving iets beter met primaire debulking (HR 0,64; 95%CI 0,45-0,93). Complete resectie van alle macroscopische tumor bleek de belangrijkste onafhankelijke prognostische factor voor overleving, ongeacht het tijdstip van chirurgie.

Na primaire debulking had 42% van de patiënten restlaesies kleiner of gelijk aan 1 cm en na interval debulking 81% van de patiënten.

Neoadjuvante chemotherapie met interval debulking ging gepaard met significant minder complicaties [Vergote, 2010 (1)]. Postoperatieve sterfte was hoger in de groep behandeld met primaire debulking (2,5% vs. 0,7%, net als het aantal graad 3-4 bloedingen (7,4% vs. 4,1%), infecties (8,1% vs. 1,7%) en veneuze complicaties (2,6% vs. 0%). Levenskwaliteit gemeten met de QLQ-C30 vragenlijst verschilde niet significant tussen beide behandelgroepen.

De overlevingscijfers van de EORTC 55971 studie komen overeen met de kleine gerandomiseerde studie van Liu (2004 (2)), die eerder al werd geïnccludeerd in de Cochrane review van Morrison (2007 (3)). Ook hier werd geen verschil in mediane totale overleving gevonden tussen primaire debulking en interval debulking (25 vs. 26 maanden, $p>0,05$). Deze studie was echter duidelijk van minder goede methodologische kwaliteit.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med. 2010;363(10):943-53.
- 2 - Liu EL, Mi RR. Neoadjuvant intraarterial chemotherapy and embolization in treatment of advanced ovarian epithelial carcinoma. Chinese Medical Journal (Engl) 2004;117(10):1547-51.
- 3 - Morrison J, Swanton A, Collins S, Kehoe S. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007;4(4):CD005343
- 4 - Kumar L, Hariprasad R, Kumar S, et al. Upfront surgery vs neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian

carcinoma (EOC): a randomized study. IGCS 13. Prague 2010 (A824).

5 - Onda T, Matsumoto K, Shibata T, Sato A, Fukuda H, Konishi I, et al. Phase III trial of upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. Jpn J Clin Oncol. 2008;38(1):74-7.

Wekelijks paclitaxel/carboplatin versus driewekelijks paclitaxel/carboplatin bij FIGO-stadium IIB-IV primair epitheliaal ovariumcarcinoom

Uitgangsvraag

Welke waarde hebben **wekelijkse schema's** spaclitaxel/ carboplatin ten opzichte van het driewekelijkse schema paclitaxel/carboplatin in de behandeling van patiënten met primair epitheliaal ovariumcarcinoom FIGO-stadium IIB-IV?

Aanbeveling

In de primaire behandeling van patiënten met epitheliaal ovariumcarcinoom FIGO-stadium IIB-IV is er met het oog op de overall survival en progressievrije overleving vooralsnog onvoldoende evidence voor het routinematig toedienen van wekelijks paclitaxel/carboplatin of wekelijks paclitaxel en driewekelijks carboplatin ten opzichte van het driewekelijkse schema paclitaxel/carboplatin.

Overwegingen

Slechts in één trial (JGOG) werd een verschil gevonden in overall survival en progressievrije overleving. [Katsumata 2009] In deze trial werd het grootste verschil in overall survival en progressievrije overleving gevonden tussen de groepen met resttumor (kleiner dan een centimeter) en de groep patiënten met resttumor >1 cm na chirurgie. De mate waarin compleet of optimaal gedebulked kan worden, is dus van groter belang dan welk chemotherapieschema gegeven wordt. Recentelijk werden reeds de resultaten van de ICON-8-trial gepresenteerd (een gerandomiseerde fase drie trial waarbij standaard drie wekelijks chemotherapie wordt vergeleken met een arm waarbij drie wekelijks carboplatin en wekelijks paclitaxel wordt gegeven, en een arm waarbij zowel carboplatin als paclitaxel wekelijks worden toegediend). De resultaten lijken de conclusies van deze uitgangsvraag te versterken en zullen na definitieve publicatie worden toegevoegd.

Onderbouwing

Achtergrond

Momenteel worden vrouwen met een hoog stadium ovariumcarcinoom behandeld met driewekelijks paclitaxel (175 mg/m² i.v.) en carboplatin (AUC 5-6 mg/ml per min). Bij vrouwen met borstkanker is gebleken dat het toedienen van wekelijks paclitaxel zorgt voor een langere survival. Mogelijk is met een wekelijks chemotherapieschema (paclitaxel 80 mg/m² i.v. wekelijks, en carboplatin AUC 6 mg/ml per min elke drie weken of wekelijks paclitaxel 60-90 mg/m² en carboplatin AUC2-4) ook een betere survival te realiseren bij patiënten met een hoog stadium ovariumcarcinoom. Het wekelijkse schema is gebaseerd op de Norton-Simon-hypothese waarbij chemotherapie het meest effectief is in het steile deel van de groeicurve (Gompertze-groeicurve); dit wordt vaker bereikt bij gebruik van wekelijkse schema's.

Paclitaxel werkt op de microtubuli en remt spindle formation en mitosis. Er zijn direct cytotoxische effecten en er is een anti-angiogeen effect, al bij lagere concentraties. Wekelijks paclitaxel zou de effectiviteit verhogen door o.a. toename van anti-angiogene- effecten.

Daarnaast zorgt wekelijkse toediening voor minder toxiciteit met behoud van dosisintensiteit, waardoor een groter deel van de delende tumorcellen tijdens een kwetsbare fase in de celcyclus blootgesteld worden aan de chemotherapie.

Overigens, wekelijks is niet gelijk aan dose-dense. Dose-dense wordt gedefinieerd als toename van dosisintensiteit door het verhogen van de dosis per cyclus of door het verkorten van het tijdsinterval tussen de cycli.

Conclusies

Matig GRADE	<p>Er lijkt geen significant verschil in overall survival bij vrouwen met primair epitheliaal ovariumcarcinoom FIGO-stadium IIB-IV die behandeld werden met chemotherapie middels een wekelijks schema carboplatin/paclitaxel vergeleken met vrouwen die chemotherapie middels een driewekelijks schema paclitaxel/carboplatin kregen toegediend.</p> <p>Katsumata 2009; Pignata 2014; Van der Burg 2014; Chan 2016</p>
Matig GRADE	<p>Er lijkt geen significant verschil in progressievrije overleving bij vrouwen met primair epitheliaal ovariumcarcinoom FIGO-stadium IIB-IV die behandeld werden met chemotherapie middels een wekelijks schema paclitaxel/carboplatin vergeleken met vrouwen die chemotherapie middels een driewekelijks schema paclitaxel/carboplatin kregen toegediend.</p> <p>Katsumata 2009; Pignata 2014; Van der Burg 2014; Chan 2016</p>
Matig GRADE	<p>Er lijkt wat meer ongecompliceerde hematologische toxiciteit waargenomen te worden bij vrouwen met primair epitheliaal ovariumcarcinoom FIGO- stadium IIB-IV die behandeld werden met chemotherapie middels een wekelijks schema paclitaxel/carboplatin vergeleken met vrouwen die chemotherapie middels een driewekelijks schema paclitaxel/carboplatin kregen toegediend, maar dit gaat niet gepaard met meer neutropene koorts.</p> <p>Katsumata 2009; Pignata 2014; Van der Burg 2014; Chan 2016</p>
Matig GRADE	<p>Er lijkt geen significant verschil in respons bij vrouwen met primair epitheliaal ovariumcarcinoom FIGO-stadium IIB-IV die behandeld werden met chemotherapie middels een wekelijks schema paclitaxel/carboplatin vergeleken met vrouwen die chemotherapie middels een driewekelijks schema paclitaxel/carboplatin kregen toegediend.</p> <p>Katsumata 2009; Pignata 2014; Van der Burg 2014; Chan 2016</p>

Matig GRADE	<p>Er lijkt een significant verschil in kwaliteit van leven te zijn: bij het driewekelijkse schema verslechterde de kwaliteit van leven, na iedere chemokuur, in tegenstelling tot bij het wekelijkse schema waarbij na een tijdelijke verslechtering in de eerste week, de kwaliteit van leven stabiel bleef.</p> <p>Pignata 2014</p>
--------------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er werden in de literatuuranalyse vier prospectieve gerandomiseerde fase 3-trials opgenomen [van der Burg 2014; Chan 2016; Katsumata 2009; Pignata 2014]. In twee studies werden patiënten met hoog stadium ovariumcarcinoom gerandomiseerd tussen wekelijks paclitaxel (in verschillende doseringen 80-90 mg/m²) met daarbij driewekelijks carboplatin (AUC5-6), en driewekelijks paclitaxel (175-180 mg/m²) met carboplatin (AUC5-6). In twee studies [Chan 2016; Katsumata 2009] werd wekelijks paclitaxel (60-90 mg/m²) en carboplatin (AUC 2-2.7) of cisplatin (70 mg/m²) toegediend. In alle studies [van der Burg 2014; Chan 2016; Katsumata 2009; Pignata 2014] was het aantal patiënten dat na debulking resttumor <1 cm had gelijk verdeeld over beide armen.

In de GOG-trial konden patiënten kiezen of zij bevacizumab toegevoegd wilden hebben aan de behandeling. 84% van de patiënten kreeg naast de chemotherapie ook bevacizumab. [Chan 2016]

Resultaten

Overall survival

In de JGOG-trial (paclitaxel 80 mg/m² q1 w en carboplatin AUC 6 q3w) was de mediane overall survival 100,5 maanden in de wekelijkse groep en 62,2 maanden in de conventionele groep (paclitaxel 180 mg/m² en carboplatin AUC 6 q3w) (HR 0.79, 95% CI 0.63-0.99, p=0.039). [Katsumata 2009]

De andere drie van de vier RCT's lieten geen verschil zien in OS tussen de twee verschillende behandelingschema's. [Van der Burg 2014; Chan 2016; Pignata 2014]

De MITO-7-trial beschrijft een OS (Overall Survival) bij 24 maanden van 77,3% in de interventiegroep (paclitaxel 60mg/2 carboplatin AUC2 q1w 18x) en 78.9% in de groep patiënten die werd behandeld middels het conventionele chemotherapie schema (paclitaxel (175 mg/m²) carboplatin AUC 6 mg/mL per min) HR 1.20, 95% CI 0.90-1.61, p=0.22). [Pignata 2014]

In de TURBO-studie was de overall survival ook niet verschillend tussen beide groepen. Mediane overleving was 44,8 maanden (95%CI 33.1-56.5) in de interventiegroep die behandeld werd met het wekelijkse schema (paclitaxel 90 mg/m² en carboplatin AUC 4 of cisplatin 70 mg/m² d1,8,15 q4w 2 cycli gevolgd door drie of zes cycli driewekelijks), vergeleken met mediaan 41,1 maanden (95% CI 34.4-47.7) (p=0.98) in de controlegroep (paclitaxel 175mg/m² carboplatin AUC 6 of paclitaxel cisplatin 70mg/m²). [Van der Burg 2014] Daarnaast was er geen verbetering in OS indien drie extra driewekelijkse kuren werden gegeven.

De GOG-trial toonde een OS van mediaan 40,2 maanden in de interventiegroep (wekelijks paclitaxel 80 mg/m² + 3-wekelijks carboplatin AUC 6) en mediaan 39,0 maanden in de controlegroep (driewekelijks paclitaxel 175 mg/m² en carboplatin AUC 6 - HR 0.94, 95% CI 0.72-1.23, p=0.94), waarbij de meerderheid ook bevacizumab kreeg. [Chan 2016]

Progressievrije overleving

De JGOG-trial liet net als in OS ook een verschil in progressievrije overleving (PFS) zien tussen de twee behandelingschema's. In de interventiegroep was de mediane PFS 28,2 maanden, vergeleken met mediaan 17,5 maanden in de groep behandeld volgens het conventionele schema (HR 0.76, 95% CI 0.62-0.91, $p=0.0037$). [Katsumata 2009]

In de trials die daarna volgden, werd dit verschil niet bevestigd.

MITO-7: PFS van mediaan 18,3 en 17,3 maanden in respectievelijk de interventiegroep en de controlegroep (HR 0.96, 95% CI 0.80-1.16, $p=0.66$). [Pignata 2014]

In de TURBO-studie was dit mediaan 18,5 maanden (95%CI 15.9-21.0) en 16,4 maanden (95% CI 13.5-19.2) in de interventie- en controlegroep ($p=0.78$). [Van der Burg 2014]

In de GOG-trial werd bij de intention-to-treat-analyse voor de gehele groep geen verschil gevonden in PFS (interventiegroep mediaan 14,7 maanden; controlegroep mediaan 14,0 maanden, 95% CI 0.74-1.06, $p=0.18$). Echter een subgroepanalyse met 16% van de patiënten ($n=55+57$), die geen bevacizumab toegevoegd kregen aan de behandeling, liet wel een voordeel in PFS zien bij het wekelijkse schema paclitaxel: PFS van 14,2 maanden vergeleken met een mediane PFS van 10,3 maanden in de conventionele groep (95%CI 0.40-0.95 $P=0.03$). [Chan 2016] Omdat dit een kleine subgroep betreft en het primaire eindpunt in strijd is met het resultaat in de gehele groep, kunnen we hier geen harde conclusie aan verbinden.

Toxiciteit

In de MITO-7-studie werd in de groep die wekelijks chemo kreeg juist minder graad 3 en 4 neutropenie (42% vs. 50%, $P=0.021$), neutropene koorts (0,5% vs. 3%, $P=0.012$), graad 3-4 trombocytopenie (1% vs. 7%, $p<0.0001$), graad ≥ 2 neuropathie (6% vs. 17%, $p<0.0001$) en graad 2 haaruitval (29% vs. 59%, $p<0.0001$) gezien vergeleken met de groep die driewekelijks chemo kreeg. [Pignata 2014] De andere bijwerkingen waren in beide groepen gelijk.

Bij de andere drie studies met wekelijkse chemotherapie werd in deze groep meer toxiciteit waargenomen dan in de groep patiënten die behandeld werd middels het conventionele driewekelijkse schema.

De JGOG-trial laat een hoger percentage van graad 3 en 4 anemie zien in de interventiegroep vergeleken met de controlegroep (69% versus 44%, $P<0.0001$). De andere toxische effecten waren vergelijkbaar in beide groepen. De uitgebreidheid van de hematologische toxiciteit in de JGOG-studie is erg opvallend en er was veel dosisreductie en uitstel nodig. Slechts 47% in de groep met wekelijks schema en 63% in de standaard groep voltooiden het geplande chemotherapieschema. [Katsumata 2009]

In de TURBO-studie hadden de patiënten die behandeld werden met het wekelijkse schema meer hematologische toxiciteit: graad 3 en 4 neutropenie (42,9% vs. 12%, $P<0.001$), graad 3-4 trombocytopenie (11,4% vs. 4,5%, $p=0.04$), graad 3-4 anemie (13,5% vs. 3,0%, $p=0.003$), maar niet gecompliceerd door meer neutropene koorts. De toegenomen toxiciteit werd met name veroorzaakt door de Cisplatin; na de eerste 105 patiënten werd de Cisplatin vervangen door Carboplatin; in de laatste groep was de toxiciteit vergelijkbaar met het driewekelijkse schema. [Van der Burg 2014]

In de GOG-trial hadden patiënten behandeld met het wekelijkse schema meer last van graad 3-4 anemie (36% vs. 16%, $P<0.001$) en sensore neuropathie graad ≥ 2 (26% vs. 18%, $p=0.01$) vergeleken met de patiënten die het driewekelijkse schema kregen.

Bij hen kwam neutropenie graad 3 of hoger juist meer voor: 83% vs. 72% bij het wekelijkse schema ($p<0.001$). De overige bijwerkingen kwamen in beide groepen evenveel voor. [Chan 2016]

Kwaliteit van leven

Eén studie onderzocht de QOL als co-primair eindpunt, gemeten via de FACT-O/TOI scores [Pignata 2014]. Bij het driewekelijkse schema verslechterde de kwaliteit van leven, na iedere chemokuur, in tegenstelling tot bij het wekelijkse schema waarbij na een tijdelijke verslechtering in de eerste week, de kwaliteit van leven stabiel bleef.

Respons

Drie RCT's onderzochten de respons op chemotherapie. In geen van de drie RCT's werd een verschil in respons gevonden tussen beide behandelingschema's.

In de JGOG-trial was het aantal patiënten met respons 56% en 53% ($P=0.72$) in respectievelijk de interventie- en de controlegroep. [Katsumata 2009] Het percentage patiënten met een objectieve respons was in de MITO-7-trial 56,2% in de interventiegroep en 58,8% in de controlegroep ($P=0.63$). [Pignata 2014]

In de Van der Burg-trial werd de respons rate zowel na de eerste randomisatie (inductie chemotherapie; I: 86,2% vs. C: 84,6%, $P=0.85$) als aan het eind van de behandeling (met nog drie of zes driewekelijkse kuren extra) geëvalueerd, en werd bij beide geen verschil gevonden. [Van der Burg 2014]

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is voor de uitkomstmaten overall survival, progressievrije overleving, toxiciteit, kwaliteit van leven en respons met één niveau verlaagd gezien enige heterogeniteit in behandelingschema (indirectheid) en tegenstrijdige resultaten (inconsistentie) in de verschillende studies.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Welke waarde heeft het wekelijkse schema paclitaxel/ carboplatin ten opzichte van het driewekelijkse schema paclitaxel/carboplatin in de behandeling van patiënten met primair epitheliaal ovariumcarcinoom FIGO-stadium IIB-IV?

PICO

P: vrouwen met primair (dus geen recidief) ovariumcarcinoom FIGO-stadium IIB-IV

I: adjuvante danwel neo-adjuvante chemotherapie middels wekelijks schema carboplatin/paclitaxel

C: adjuvante danwel neo-adjuvante chemotherapie middels driewekelijks schema paclitaxel/carboplatin

O: *primair*: overall- overleving, progressie-vrije overleving, *secundair*: toxiciteit, respons

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte overall-survival en progressievrije overleving voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten en toxiciteit en respons voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Pubmed, Embase en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht. De

zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 270 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkende studies. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie tien studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens twee studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en acht studies definitief geselecteerd.

Vier onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. Drie retrospectieve studies werden niet meegenomen gezien het bestaan van prospectieve RCT's. Eén systematische review analyseert drie van de vier fase 3-trials die hier werden opgenomen. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencietabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk-of-bias) is opgenomen in de risk-of-bias-tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 23-12-2021

Laatst geautoriseerd : 23-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Blagden SP, Cook A, Poole C. Quality of life with weekly, dose-dense versus standard chemotherapy for ovarian cancer in the ICON8 study. Abstract ESGO 2017.
- 2 - Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, DiSilvestro PA, Rubin SC, Martin LP, Davidson SA, Huh WK, O'Malley DM, Boente MP, Michael H, Monk BJ. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Feb 25;374(8):738-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505067. PubMed PMID: 26933849; PubMed Central PMCID: PMC5081077
- 3 - Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, Tsuda H, Sugiyama T, Kodama S, Kimura E, Ochiai K, Noda K; Japanese Gynecologic Oncology Group. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1331-8. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61157-0. Epub 2009 Sep 18. PubMed PMID: 19767092
- 4 - Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, Bologna A, Weber B, Raspagliesi F, Panici PB, Cormio G, Sorio R, Cavazzini MG, Ferrandina G, Breda E, Murgia V, Sacco C, Cinieri S, Salutati V, Ricci C, Pisano C, Greggi S, Lauria R, Lorusso D, Marchetti C, Selvaggi L, Signoriello S, Piccirillo MC, Di Maio M, Perrone F; Multicentre Italian Trials in Ovarian cancer (MITO-7); Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens et du sein (GINECO); Mario Negri Gynecologic Oncology (MaNGO); European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT-OV-10); Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Investigators. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):396-405. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70049-X. Epub 2014 Feb 28. PubMed PMID: 24582486.
- 5 - van der Burg ME, Onstenk W, Boere IA, Look M, Ottevanger PB, de Gooyer D, Kerkhofs LG, Valster FA, Ruit JB, van Reisen AG, Goey SH, van der Torren AM, ten Bokkel Huinink D, Kok TC, Verweij J, van Doorn HC. Long-term results of a randomised phase III trial of weekly versus three-weekly paclitaxel/platinum induction therapy followed by standard or extended three-weekly paclitaxel/platinum in European patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2014 Oct;50(15):2592-601. doi: 10.1016/j.ejca.2014.07.015. Epub 2014 Aug 2. PubMed PMID: 25096168.

Intraperitoneale chemotherapie (hoog stadium) bij epitheliaal ovariumcarcinoom

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- IP chemotherapie na primaire debulking
- IP chemotherapie na NACT

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - [Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med 2006; 354\(1\):34-43.](#)

2 - [Elit L, Oliver T.K., Covens A et al; Intraperitoneal chemotherapy in the first line treatment of women with stage III epithelial ovarian cancer: Cancer 2007; 109: 692-702](#)

3 - [Jaaback J, Johnson N; Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer \(review\): The Cochrane library 2007, issue 3](#)

4 - [Hess L.M., Benham-Hutchins M, Herzog T.J. et al: A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer: Int J Gynecol Cancer, 2007; 17, 561-570](#)

5 - [Fung-Kee-Fung M, Provencher D, Rosen B et al, Intraperitoneal chemotherapy for patients with advanced ovarian cancer: A review of the evidence and standards for the delivery of care: Gynecologic Oncology 2007, 105, 747-756](#)

6 - [Alberts DS Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. N Engl J Med. 1996 Dec 26;335\(26\):1950-5.](#)

7 - [Markman M, Bundy BN, Alberts DS et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2001; 19\(4\):1001-1007](#)

Intraperitoneale (IP) chemotherapie na primaire (ten minste) optimale debulking hoog stadium ovariumcarcinoom

Uitgangsvraag

Welke plaats heeft intraperitoneale (IP) chemotherapie in de behandeling van patiënten met een primair hoog stadium ovariumcarcinoom na neo adjuvante chemotherapie en intervaldebulking?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Geeft behandeling met IP-chemotherapie, in vergelijking met de standaard behandeling met zes kuren carboplatin-paclitaxel na primaire (ten minste) optimale debulking een verlengde recidievrije overleving voor patiënten met een primair ovariumcarcinoom?
2. Geeft behandeling met IP-chemotherapie, in vergelijking met de standaard behandeling met zes kuren carboplatin-paclitaxel na een primaire (ten minste) optimale debulking een verlengde algehele overleving voor patiënten met een primair ovariumcarcinoom?
3. Geeft behandeling met IP-chemotherapie, in vergelijking met de standaard behandeling met zes kuren carboplatin-paclitaxel na primaire (ten minste) optimale debulking meer toxiciteit dan behandeling zonder IP-chemotherapie?
4. Heeft de behandeling met IP-chemotherapie na primaire (ten minste) optimale debulking effect op de kwaliteit van leven?
5. Is het mogelijk patiëntengroepen te selecteren die een groter risico hebben op het niet voltooien van de behandeling?

Aanbeveling

Aan patiënten met FIGO-stadium III ovariumcarcinoom met ten minste optimale debulking dient het toevoegen van IP-chemotherapie aan de adjuvante chemotherapeutische behandeling te worden aangeboden vanwege gunstig effect op de overleving en de ziektevrije overleving, HR 0.78 (95% BI 0.67-0.93) respectievelijk 0.78 (95% BI 0.70-0.86)

Aan patiënten met FIGO-stadium III ovariumcarcinoom waarbij ten tijde van de primaire debulking een recto-sigmoid resectie of hemi-colectomie links wordt verricht, dient het toevoegen van IP-chemotherapie aan de adjuvante chemotherapeutische behandeling te worden overwogen.

Overwegingen

Ondanks maximale behandeling middels een complete of optimale debulking en platinumbevattende chemotherapie, heeft 80% van de patiënten met een hoog stadium ovariumcarcinoom binnen twee jaar een recidief. Uit de meta-analyses van Jaabeck 2016 kan worden geconcludeerd dat het toevoegen van IP chemotherapie aan de adjuvante chemotherapeutische behandeling na primaire debulking bij vrouwen met FIGO-stadium III ovariumcarcinoom leidt tot een betere (ziektevrije) overleving. In deze review zijn echter ook studies opgenomen met een andere standaard behandeling dan gebruikelijk in Nederland en is de selectie van deze review dus niet conform de PICO en uitgangsvragen van deze module. Derhalve is de review herhaald met de drie RCT's met platinumhoudende IV chemotherapie als standaard arm. De uitkomsten zijn

vergelijkbaar: in vergelijking met alleen IV-platinumhoudende adjuvante chemotherapie na ten minste optimale debulking geeft het toevoegen van IP-chemotherapie een significant betere ziektevrije en totale overleving. De behandeling gaat wel ten koste van significant meer toxiciteit (significant meer vermoeidheid, koorts, leucopenie en infectieuze -, GE -, metabole- en neurologische toxiciteit). Na één jaar is er geen verschil meer in de gerapporteerde kwaliteit van leven.

De uitkomst van de GOG 172 Armstrong weegt relatief zwaar in de meta-analyse die ten grondslag ligt aan deze module. De belangrijkste kritiek op deze studie is dat de doses in de beide armen verschillen: in de IV-arm kregen patiënten 135 mg/m² paclitaxel en 75 mg/m² cisplatin terwijl in de IV-arm patiënten 195 mg paclitaxel/m² kregen (135 mg IV en 60 mg IP) en 100 mg cisplatin /m² (alles IP). Het is daarmee niet uitgesloten dat een deel van het verschil in uitkomst tussen de armen is veroorzaakt door doses verschillen tussen de armen in plaats van verschil in toedieningsweg.

De GOG 252 (gepresenteerd op de SGO in 2017 maar nog niet gepubliceerd), liet geen verschil zien tussen de drie armen (arm 1: paclitaxel 80 mg/m² IV d1,8,15 + carboplatin AUC 6 IV d1+ bevacizumab 15 mg/kg IV d1, arm 2: paclitaxel 80 mg/m² IV d1,8,15 + carboplatin AUC 6 IP d1+ bevacizumab 15 mg/kg IV d1 en arm drie; paclitaxel 135 mg/m² IV d1 + carboplatin AUC 6 IP d2 + paclitaxel 60mg/kg IP d8 + bevacizumab 15 mg/kg IV d1). Hiermee is internationaal het enthousiasme voor IP-chemotherapie weer getemperd. Deze studie is niet meegenomen in de meta-analyse voor deze module omdat er nog geen publicatie beschikbaar is. Daarnaast is het goed te bedenken dat de standaard arm in deze trial bevacizumab bevat hetgeen in Nederland niet de standaard is en de platinumhoudende chemotherapie in een dose-dense schema werd gegeven. Daarmee voldoet de studie ook niet aan de uitgangsvraag zoals die voor deze module is vastgesteld.

In de drie studies die zijn gebruikt voor de meta-analyse zijn alleen vrouwen met FIGO III ovariumcarcinoom en ten minste optimale debulking ('residual disease < 1 cm') geïnccludeerd zodat de aanbevelingen in deze modules zich beperkten tot deze subgroep.

Gezien de significante toename van katheterproblemen en de afname van het aantal cycli dat kan worden gegeven, is het te overwegen om IP-chemotherapie niet toe te passen bij vrouwen waarbij in het kader van de debulking een recto-sigmoid resectie of hemi-colectomie links wordt verricht (bewijskracht: matig).

In geen van de RCT's werd blinding van patiënten en behandelaars toegepast. Voor wat betreft de recidiefvrije overleving, toxiciteit, kwaliteit van leven en selectie van groepen, zou dit bias kunnen introduceren. Daarom is de bewijskracht van de aanbevelingen één niveau verlaagd.

Onderbouwing

Achtergrond

Gevorderd stadium epitheliaal ovariumcarcinoom wordt behandeld door een combinatie van cytoreductieve chirurgie (debulking) en platinumhoudende chemotherapie (meestal carboplatin en paclitaxel). Er wordt ofwel een primaire debulking verricht waarna er aanvullend zes kuren chemotherapie wordt gegeven, of er wordt gestart met drie kuren chemotherapie gevolgd door een intervaldebulking, waarna nog drie kuren

chemotherapie volgen. (Wright 2016) Het doel van de debulkingsoperatie is om alle zichtbare ziekte te verwijderen, dit wordt een "complete debulking" genoemd. Wanneer na de operatie de restlaesies < 1 cm zijn, wordt er gesproken van een "optimale debulking". De hoeveelheid restziekte na een debulking heeft een directe relatie met de overleving. (Bristow 2002)

Het uitvoeren van een primaire debulking heeft de voorkeur. Wanneer een complete/optimale primaire debulking echter bij diagnose niet mogelijk wordt geacht, wordt er gekozen om te starten met neo-adjuvante chemotherapie en een intervaldebulking.

Ondanks maximale behandeling, is de vijfjaarsoverleving van de totale groep patiënten met een ovariumcarcinoom in Nederland 37,5% (95% CI: 36.2-38.7). (Allemani 2018)

Na een primaire debulking wordt de chemotherapie in de meeste gevallen intraveneus gegeven. Daarnaast zijn er gerandomiseerde studies die hebben aangetoond dat wanneer de chemotherapie wordt gegeven via een peritoneale verblijfskatheter, in aansluiting op een primaire complete of optimale debulking, dit tot een betere overleving leidt voor patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom. (Armstrong 2006, Jaaback 2016) Omdat deze manier van toedienen van chemotherapie via een verblijfskatheter gepaard gaat met meer complicaties en bijwerkingen, is deze vorm van toediening niet algemeen geaccepteerd. (Walker 2006) In Nederland wordt bijvoorbeeld maar bij een gering aantal centra en een gering aantal patiënten IP-chemotherapie voorgeschreven.

In deze module willen we middels een gestructureerd literatuuronderzoek volgens de GRADE- methode vaststellen of IP-chemotherapie gecombineerd met IV chemotherapie van voordeel is voor patiënten met ovariumcarcinoom.

Conclusies

Hoog GRADE	<p>Bij patiënten met primair FIGO III ovariumcarcinoom geeft een behandeling met IP-/IV-chemotherapie na ten minste optimale primaire debulking een betere overleving in vergelijking met alleen platinumhoudende IV-chemotherapie.</p> <p>Markman 2001, GOG 172 Armstrong</p>
Matig GRADE	<p>Bij patiënten met primair FIGO III ovariumcarcinoom geeft een behandeling met IP-/IV-chemotherapie na ten minste optimale primaire debulking een betere ziektevrije overleving in vergelijking met alleen platinumhoudende IV-chemotherapie.</p> <p>Markman 2001, Yen 2009, GOG 172 Armstrong</p>
Laag GRADE	<p>Bij patiënten met primair FIGO III ovariumcarcinoom geeft een behandeling met IP-/IV-chemotherapie na ten minste optimale primaire debulking significant meer toxiciteit in vergelijking met alleen platinumhoudende IV-chemotherapie.</p> <p>Markman 2001, Yen 2009, GOG 172 Armstrong.</p>

Matig GRADE	<p>Bij patiënten met primair FIGO III ovariumcarcinoom geeft een behandeling met IP-/IV-chemotherapie na ten minste optimale primaire debulking een slechtere kwaliteit van leven tijdens de behandeling in vergelijking met alleen platinumhoudende IV-chemotherapie. Dit verschil is één jaar na de behandeling niet meer aanwezig.</p> <p>GOG 172 Armstrong, Wenzel 2007.</p>
Matig GRADE	<p>Patiënten met primair FIGO III ovariumcarcinoom waarbij ten tijde van de primaire debulking een recto-sigmoid resectie of een hemo-colectomie links wordt verricht, krijgen significant minder cycli- aanvullende behandelingen.</p> <p>GOG 172 Armstrong.</p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er werden drie RCT's gevonden die voldeden aan de PICO (Markman 2001, en GOG 172 Armstrong en Yen 2009) met in totaal 1.319 vrouwen. De drie RCT's hebben een laag risico op bias. In deze drie studies werden alleen vrouwen met ten minste optimale debulking en FIGO III geïnccludeerd.

Resultaten

Overall survival

Voor deze analyse zijn 23 RCT's (GOG 172 Armstrong, Markman 2001) met in totaal 952 vrouwen (877 evalueerbaar). De HR is 0.78 (95% BI 0.67-0.93) ten faveure van de behandeling met IP- chemotherapie. De studie van Yen (Yen 2009) is niet meegenomen in de meta-analyse voor deze uitgangsvraag omdat de algemene overleving geen primaire uitkomstmaat is voor deze studie.

Ziektevrije overleving

Voor deze analyse zijn drie RCT's meegenomen in de meta-analyse (GOG 172 Armstrong, Markman 2001, Yen 2009) met in totaal 1.319 vrouwen. De HR is 0.78 (95% BI 0.70-0.86) ten faveure van de behandeling met IP-chemotherapie.

Toxiciteit

In de Cochrane review van Jaaback [2016] zijn 14 analyses gedaan in het kader van de beoordeling van de verschillen in toxiciteit (adverse event graad 3 of 4). Voor deze richtlijnmodule is een meta-analyse gedaan met de drie RCT's die voldoen aan de PICO. (GOG 172 Armstrong, Markman 2001, Yen 2009) Niet elke RCT rapporteerde elke betreffende toxiciteit. Bij zeven van deze analyses zijn er significant meer adverse events graad 3 of 4 in de IP-armen: leukopenie (RR 1,17 (95% BI: 1,07-1,28), drie trials, 1171 vrouwen), koorts (RR 1,68 (95% BI 1.16-2,67), drie trials, 1171 vrouwen), vermoeidheid (RR 2,32 (95% BI 1,06-5,07), drie trials, 1171 vrouwen), GI adverse events (RR 1,99 (95% BI 1,62-2,43), drie trials, 1.171 vrouwen), infectie (RR 3,34 (95% BI 2,06-5,43), drie trials, 1.171 vrouwen), metabole adverse events (RR 4,45 (95% BI 2,72-7,26), twee trials, 873 vrouwen) en neurologische adverse events (RR 1,64 (95% BI 1,15-2.33), drie trials, 1.171 vrouwen).

Kwaliteit van leven

Er is slechts één trial die de kwaliteit van leven heeft onderzocht. (GOG 172 Armstrong, Wenzel 2007) Vrouwen die behandeld zijn met IP-chemotherapie ervaren een slechtere kwaliteit van leven in vergelijking met vrouwen die behandeld zijn met IV-platinumhoudende chemotherapie. Zowel ten tijde van de 4^e kuur ($p < 0.001$) als drie tot zes week na de behandeling ($p = 0.009$). Eén jaar na behandeling waren er geen significante verschillen meer in de gerapporteerde kwaliteit van leven.

Selectie van patiëntengroepen met een groter risico op het niet voltooien van de behandeling; in de GOG 172-studie van Armstrong heeft 58% van de vrouwen in de IP-arm de zes cycli niet afgemaakt (58%). Recto-sigmoid resecties of een hemi-colectomie links ten tijde van de debulking, verlaagt het aantal IP-cycli ($p = 0.022$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de algehele overleving werd gedefinieerd als "hoog". (CGOG 172 Armstrong, Markman 2001)

De bewijskracht voor ziektevrije overleving werd gedefinieerd als "matig". (GOG 172 Armstrong, Markman 2001, Yen 2009) De drie RCT's hebben weliswaar een laag risico op bias maar zijn niet geblindeerd, daarom is de bewijskracht voor deze uitgangsvraag één niveau verlaagd.

De bewijskracht voor toxiciteit gerelateerd aan IP chemotherapie werd gedefinieerd als "laag". (GOG 172 Armstrong, Markman 2001, Yen 2009) De drie RCT's hebben weliswaar een laag risico op bias maar aangezien niet alle verschillen in toxiciteit significant zijn, suggereert dat imprecisie. Bovendien waren de RCT's niet geblindeerd. Hierdoor is de bewijskracht voor deze uitgangsvraag twee niveaus verlaagd.

De bewijskracht voor de kwaliteit van leven na behandeling met IP-chemotherapie werd gedefinieerd als "matig". (GOG 172 Armstrong, Wenzel 2007) De RCT heeft weliswaar een laag risico op bias aangezien de RCT niet geblindeerd was. De bewijskracht voor deze uitgangsvraag is met één niveau verlaagd.

De bewijskracht voor de selectie van patiëntgroepen die een groter risico hebben op het niet voltooien van de behandeling wordt gedefinieerd als "matig". (GOG 172 Armstrong) De RCT heeft weliswaar een laag risico op bias, maar aangezien de RCT niet geblindeerd was, is de bewijskracht voor deze uitgangsvraag één niveau verlaagd.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag: intraperitoneale chemotherapie versus standaard adjuvante chemotherapie met platinumhoudende chemotherapie na ten minste optimale debulking van primair FIGO II-IV ovariumcarcinoom.

P: vrouwen met primair epitheliaal ovariumcarcinoom FIGO-stadium II-VI

I: primaire ten minste optimale debulking/cytoreductive chirurgie met IP-chemotherapie

C: primaire ten minste optimale debulking/cytoreductive chirurgie met adjuvant platinumhoudende chemotherapie

O: overall survival, ziektevrije overleving en toxiciteit

Selectie:

Met de literatuursearch is aanvankelijk een bredere vraag uitgezet, zodat alle relevante literatuur gevonden en gescreend zou worden. Bij de beoordeling van de artikelen zijn alleen de artikelen meegenomen die:

- betrekking hebben op de primaire behandeling van het ovariumcarcinoom (recidieven werden geëxcludeerd);
- patiënten includeren met FIGO-stadium II-IV;
- ten minste algehele en recidievrije overleving meenemen als uitkomstmaat.

Vervolgens is de selectie gebaseerd op kwaliteit van het trialdesign. Systematische reviews met meta-analyses hadden de voorkeur, indien deze niet worden gevonden zullen ook RCT's en gecontroleerde observationele studies worden meegenomen. Abstracts van presentaties op congressen zijn niet meegenomen, ook niet als het wel een RCT betreft die bij de PICO past.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte ziektevrije en totale overleving kritieke uitkomstmaten voor de besluitvorming. Er werd tevens gekeken naar toxiciteit.

Indien van toepassing:

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

- de ziektevrije overleving is de periode (in maanden) vanaf de debulking tot aan een klinisch of histologisch vastgesteld recidief of door ziekte veroorzaakte sterfte.
- de totale overleving is de periode (in maanden) vanaf de debulking tot aan ziekte veroorzaakte of niet-ziekte veroorzaakte sterfte.
- incidentie van toxiciteit gerelateerd aan de behandeling

Per uitkomstmaat:

Ziektevrije overleving

De werkgroep definieerde een significante hazard-ratio/odds ratio als een relevant verschil.

Totale overleving

De werkgroep definieerde een significante hazard-ratio/odds ratio als een relevant verschil.

Toxiciteit

De werkgroep definieerde een significant relatief risico als een relevant verschil.

Kwaliteit van leven

De werkgroep definieerde een significant verschil als relevant verschil.

Selectie van groepen die de behandeling niet voltooien

De werkgroep definieerde een significant verschil in voltooien van de behandeling of significant verschil in aantal voltooide cycli als relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

Er is breed gezocht in de bekende databases (Cochrane Library, Pubmed, EMBASE en Web of Science). De zoekstrategie werd aangepast aan de betreffende database. In onderstaande verantwoording staat de zoekstrategie zoals die is gebruikt voor Pubmed. De search werd verricht op 21 februari 2018 en resulteerde in 122 treffers.

De titels en abstracts zijn door twee personen onafhankelijk van elkaar beoordeeld. Er werden negen RCT's en één systematische review gevonden. Alle gevonden RCT's waren onderdeel van de systematische review en na de review zijn geen nieuwe RCT's gepubliceerd. In de betreffende RCT's zijn echter verschillende chemotherapie schema's gebruikt in de standaard arm, daarom konden de analyses van de systematische review niet worden gebruikt. Uiteindelijk zijn alleen de RCT's geïnccludeerd waarin carboplatin in combinatie met paclitaxel de behandeling in de standaard arm was en die ziektevrije overleving en/of totale overleving de uitkomstmaat hadden.

Resultaten

Drie studies zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk-of-bias) is opgenomen in de risk-of-bias-tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 23-12-2021

Laatst geautoriseerd : 23-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Allemani, C., Matsuda, T., Di Carlo, V., Harewood, R., Matz, M., Niksic, M., Coleman, M. P. (2018). Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*, 391(10125).
- 2 - Armstrong, D.K., Bundy, B., Wenzel, L., Huang, H.Q., Baergen, R., Lele, S., Copeland, L.J., Walker, J.L., Burger, R.A. (2006). Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology Group 172. N Engl J Med*;354:34-43
- 3 - Bristow, R.E., Tomacruz, R.S., Armstrong, D.K., Trimble, E.L., Montz, F.J. (2002). Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*;20:1248-59.
- 4 - Jaaback, K., Johnson, N., Lawrie, T.A. (2016). Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 12;(1).
- 5 - Markman, M., Bundy, B.N., Alberts, D.S., Fowler, J.M., Clark-Pearson, D.L., Carson, L.F., Wadler, S., Sickel, J. (2001). Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*;19:1001-7.
- 6 - Wenzel, L.B., Huang, H.Q., Armstrong, D.K., Walker, J.L., Cella, D., Gynecologic Oncology Group. (2007). Health-related

quality of life during and after intraperitoneal versus intravenous chemotherapy for optimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol.25:437-43.

Z - Wright, A.A., Bohlke, K., Armstrong, D.K., Bookman, M.A., Cliby, W.A., Coleman, R.L., Dizon, D.S., Kash, J.J., Meyer, L.A., Moore, K.N., Olawaiye, A.B., Oldham, J., Salani, R., Sparacio, D., Tew, W.P., Vergote, I., Edelson, M.I. (2016). Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Gynecol Oncol;143:3-15.

g - Yen, M.S., Twu, N.F., Lai, C.R., Horng, H.C., Chao, K.C., Juang, C.M..(2009). Importance of delivered cycles and nomogram for intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. Gynecol Oncol;114:415-9

Intraperitoneale (IP) chemotherapie na NACT (Neo-adjuvante chemotherapie) en intervaldebulking hoog stadium ovariumcarcinoom

Uitgangsvraag

Welke plaats heeft intraperitoneale chemotherapie (IP) in de behandeling van patiënten met een primair ovariumcarcinoom na primaire debulking?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Geeft behandeling met IP-chemotherapie na neo-adjuvante chemotherapie en intervaldebulking een verlengde recidievrije overleving voor patiënten met een primair ovariumcarcinoom?
2. Geeft behandeling met IP-chemotherapie na neo-adjuvante chemotherapie en intervaldebulking een verlengde algehele overleving voor patiënten met een primair ovariumcarcinoom?
3. Geeft behandeling met IP-chemotherapie na neo-adjuvante chemotherapie en intervaldebulking meer toxiciteit dan behandeling zonder IP chemotherapie?
4. Heeft de behandeling met IP-chemotherapie na neo-adjuvante chemotherapie en intervaldebulking effect op de kwaliteit van leven?

Aanbeveling

Er wordt aanbevolen geen IP-chemotherapie toe te voegen aan de adjuvante chemotherapie na neo-adjuvante chemotherapie en intervaldebulking bij vrouwen met FIGO II-IV ovariumcarcinoom omdat er geen effect is op de algemene overleving (HR 0,80 95% BI: 0,47-1,53) en er geen effect is op de progressievrije overleving (HR 0,82, 95% BI 0,57-1,17).

Overwegingen

Waar het toevoegen van IP-chemotherapie aan de adjuvante behandeling na ten minste optimale debulking een gunstig effect heeft op zowel de algemene als ziektevrije overleving wordt dat effect niet gezien bij de IP-chemotherapie behandeling na neo-adjuvante chemotherapie en intervaldebulking. Zeker met de aanstaande implementatie van HIPEC ten tijde van de intervaldebulking lijkt de behandeling met IP- (carboplatin) chemotherapie als onderdeel van de adjuvante behandeling na intervaldebulking geen zinnige aanvulling.

Het is goed te bedenken dat in de studie van Provencher een variant op het standaard behandelingschema is gebruikt voor zowel de IV-arm als de IP-arm. Paclitaxel werd gegeven op dag 1 135 mg/m² en op dag acht 60 mg/m². Het IP-schema (de interventie arm) is iets anders dan het Armstrong-schema in de GOG 172-studie met 75 mg/m² cisplatin IP of carboplatin AUC 5/6 en 60 mg/m² paclitaxel op dag acht in plaats van 100 mg./m² cisplatin IP op dag twee en 60 mg/m² paclitaxel IP op dag acht. Dit verschil in schema's zou mogelijk een factor kunnen zijn in negatieve uitkomst van de studie van Provencher. (Provencher 2018, Armstrong 2006)

Onderbouwing

Achtergrond

Gevorderd stadium epitheliaal ovariumcarcinoom wordt behandeld door een combinatie van cytoreductieve chirurgie (debulking) en platinumhoudende chemotherapie (meestal carboplatin en paclitaxel). Er wordt ofwel een primaire debulking verricht waarna er aanvullend zes kuren chemotherapie worden gegeven, of er wordt gestart met drie kuren chemotherapie gevolgd door een interval debulking, waarna nog drie kuren chemotherapie volgen. (Wright 2016) Het doel van de debulkingsoperatie is om alle zichtbare ziekte te verwijderen, dit wordt een "complete debulking" genoemd.

Wanneer na de operatie de restlaesies < 1 cm zijn, wordt er gesproken van een "optimale debulking". De hoeveelheid restziekte een debulkingsoperatie heeft een directe relatie met de overleving. (Bristow 2002) Het uitvoeren van een primaire debulking heeft de voorkeur. Wanneer een complete/optimale primaire debulking echter bij diagnose niet mogelijk wordt geacht, wordt er gekozen om te starten met neo-adjuvante chemotherapie en een intervaldebulking. Ondanks maximale behandeling, is de vijfjaarsoverleving van de totale groep patiënten met een ovariumcarcinoom in Nederland 37,5% (95% CI: 36.2-38.7). (Allemani 2018) Na een primaire debulking kan worden overwogen IV-chemotherapie te combineren met IP- chemotherapie. Er is een Cochrane Review waaruit blijkt dit leidt tot een verbeterde overleving maar gepaard gaat met meer toxiciteit. (Jaaback 2016)

Bij een aanzienlijk deel van de patiënten wordt zoals gezegd echter gestart met chemotherapie, gevolgd door een intervaldebulking waarna nog weer chemotherapie wordt gegeven. Recent is gebleken dat het combineren van de intervaldebulking met HIPEC (Hypertherme Intra Peritoneale Chemotherapie) leidt tot significant betere overleving zonder dat het gepaard gaat met significante verschillen in toxiciteit. (Van Driel 2018)

Gegeven dit gunstige effect van HIPEC rijst de vraag wat het effect is van het toevoegen van IP-chemotherapie aan de IV-chemotherapie na een intervaldebulking vanwege hoog stadium ovariumcarcinoom op de overleving.

In deze module willen we middels een gestructureerd literatuuronderzoek volgens de GRADE- methode vaststellen of IP-chemotherapie gecombineerd met IV-chemotherapie na een intervaldebulking van voordeel is voor patiënten met ovariumcarcinoom.

Conclusies

Matig GRADE	<p>Het toevoegen van IP-chemotherapie aan de chemotherapie na ten minste optimale debulking vanwege FIGO II-IV primair ovariumcarcinoom geeft geen verbetering van de algemene overleving.</p> <p>Provencher 2018</p>
Laag GRADE	<p>Het toevoegen van IP-chemotherapie aan de chemotherapie na ten minste optimale debulking vanwege FIGO II-IV primair ovariumcarcinoom geeft geen verbetering van de ziektevrije overleving.</p> <p>Provencher 2018</p>

Laag GRADE	<p>Er is geen significant verschil in toxiciteit tussen vrouwen behandeld met IP-/IV-chemotherapie versus IV-chemotherapie na ten minste optimale intervaldebulking vanwege primair FIGO II-IV ovariumcarcinoom.</p> <p>Provencher 2018</p>
-----------------------	---

Laag GRADE	<p>Er is geen significant verschil in de kwaliteit van leven tussen vrouwen behandeld met IP-/IV-chemotherapie versus IV-chemotherapie na ten minste optimale intervaldebulking vanwege primair FIGO II-IV ovariumcarcinoom.</p> <p>Provencher 2018</p>
-----------------------	---

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Het artikel van Provencher (Provencher 2018) beschrijft de resultaten van de PETROC-studie, een 2-stage fase 3 RCT waarin enerzijds twee verschillende IP-chemotherapie schema's en anderzijds IP-/IV-chemotherapie met IV chemotherapie is vergeleken bij vrouwen met FIGO II-IV primair ovariumcarcinoom waarbij een intervaldebulking is verricht. Het betreft een multicenter RCT die is uitgevoerd onder de vlag van de GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup) en is ontwikkeld door de CCTG (Canadian Clinical Trial Group).

In de 1^e fase van de studie werden vrouwen met FIGO IIB-IV primair ovariumcarcinoom waarbij een intervaldebulking werd verricht gerandomiseerd tussen IV paclitaxel 135 mg/m² + IV carboplatin AUC 5/6 op dag 1 + IV paclitaxel 60 mg/m² op dag 8 (arm 1), IV paclitaxel 135 mg/m² + IP cisplatin 75 mg/m² op dag 1 en IP paclitaxel 60 mg/m² (arm 2) en IV paclitaxel 135 mg/m² + IP carboplatin AUC 5/6 op dag 1 + paclitaxel 60 mg/m² IP op dag 8 (arm 3). Nadat duidelijk zou zijn welk IP-schema (arm 2 of arm 3) het beste zou zijn met betrekking tot progressievrije overleving om daarna als 2-arm RCT door te gaan met algemene overleving als eindpunt. Door te trage inclusie is de studie aangepast. De 2^e fase van de studie is eerder ingegaan, al na 51 patiënten in elke arm is een interimanalyse uitgevoerd waarna arm 2 is gestaakt (uiteindelijk 72 patiënten in arm 2 gestaakt omdat tot bekend worden van de uitkomst van de interimanalyse de inclusie is gecontinueerd). Bovendien is het primaire eindpunt aangepast: van progressievrije overleving naar PD9 (gedefinieerd als % patiënten met progressie of overlijden binnen negen maanden na randomisatie). Algemene overleving is een secundaire uitkomstmaat gebleven.

De toxiciteit in de studie is beoordeeld met behulp van de CTCEA (Common Terminology Criteria for Adverse Events) versie 4.0 en voor de beoordeling van de kwaliteit van leven zijn gevalideerde vragenlijsten gebruikt (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 en FACT/GOG-Ntx).

Resultaten

Overall survival

Er is geen verschil in overleving tussen arm 1 (IV carboplatin + IV paclitaxel) en arm 3 (IP carboplatin + IV paclitaxel + IP paclitaxel): overleving (na twee jaar, mediane follow-up 33 maanden) respectievelijk 74,4% en 80,6% (HR 0,80 (95% BI 0,47-1,53)).

-

Ziektevrije overleving

Er is geen verschil in ziektevrije overleving tussen de beide armen na een mediane follow-up van 33 maanden. Mediane ziektevrije overleving respectievelijk 11,3 maanden (arm 1, IV carboplatin + IV paclitaxel) versus 12,5 maanden (arm 3, IP carboplatin + IV paclitaxel + IP paclitaxel) (HR 0,82, 95% BI: 0,57-1,17).

Toxiciteit

Er was geen significant verschil in toxiciteit tussen de patiënten in arm 1 en arm 3 (AE's \geq grade 2 respectievelijk 23% versus 16%). Bij zeven patiënten (7,6%) werd de IP chemotherapie gestaakt vanwege katheterproblemen.

Kwaliteit van leven

Er werden geen verschillen gezien in de scores op de verschillende schalen van de kwaliteit-van-leven-vragenlijsten zes maanden na behandeling.

Bewijskracht van de literatuur

De beschrijving voor algemene overleving werd gedefinieerd als 'matig'. De studie waarop de aanbeveling is gebaseerd, is een RCT (hoge bewijskracht) maar de bewijskracht is één niveau verlaagd omdat de algemene overleving een secundaire uitkomstmaat betreft.

De bewijskracht voor ziektevrije overleving werd gedefinieerd als 'laag'. De studie waarop de aanbeveling is gebaseerd, is een RCT (hoge bewijskracht) waarbij de bewijskracht twee niveaus is verlaagd omdat voor de betreffende uitkomst een risico bestaat op bias omdat er geen blinding is toegepast en omdat ziektevrije overleving een secundaire uitkomstmaat was.

De bewijskracht voor toxiciteit gerelateerd aan IP-chemotherapie na intervaldebulking werd gedefinieerd als 'laag'. De studie waarop de aanbeveling is gebaseerd, is een RCT (hoge bewijskracht) waarbij de bewijskracht twee niveaus is verlaagd omdat voor de betreffende uitkomst een risico bestaat op bias omdat er geen blinding is toegepast en omdat toxiciteit niet de primaire uitkomst van de studie was.

De bewijskracht voor kwaliteit van leven gerelateerd aan IP chemotherapie na intervaldebulking werd gedefinieerd als 'laag'. De studie waarop de aanbeveling is gebaseerd, is een RCT (hoge bewijskracht) waarbij de bewijskracht twee niveaus is verlaagd omdat voor de betreffende uitkomst een risico bestaat op bias omdat er geen blinding is toegepast en omdat kwaliteit van leven niet de primaire uitkomst van de studie was.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden, is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Welke plaats heeft intraperitoneale chemotherapie (IP) in de behandeling van patiënten met een primair ovariumcarcinoom?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Geeft behandeling met IP-chemotherapie na neo-adjuvante chemotherapie en intervaldebulking een verlengde recidievrije overleving voor patiënten met een primair ovariumcarcinoom?
2. Geeft behandeling met IP-chemotherapie na neo-adjuvante chemotherapie en intervaldebulking een verlengde algehele overleving voor patiënten met een primair ovariumcarcinoom?
3. Geeft behandeling met IP-chemotherapie na neo-adjuvante chemotherapie en intervaldebulking meer toxiciteit dan behandeling zonder IP-chemotherapie?
4. Heeft de behandeling met IP-chemotherapie na neo-adjuvante chemotherapie en intervaldebulking effect op de kwaliteit van leven?

PICO

P: vrouwen met epitheliaal ovariumcarcinoom FIGO-stadium II-IV

I: intervaldebulking met postoperatief IP-chemotherapie

C: intervaldebulking zonder postoperatief IP-chemotherapie

O: overall survival, ziektevrije overleving, toxiciteit en kwaliteit van leven

Selectie

Met de literatuur search is aanvankelijk een bredere vraag uitgezet, zodat alle relevante literatuur gevonden en gescreend zou worden. Bij de beoordeling van de artikelen zijn alleen de artikelen meegenomen die:

- betrekking hebben op de primaire behandeling van het ovariumcarcinoom (recidieven werden geëxcludeerd);
- patiënten includeren met hoog stadium;
- algehele en recidievrije overleving meenemen als uitkomstmaat.

Vervolgens is de selectie gebaseerd op kwaliteit van het trialdesign. Systematische reviews met meta-analyses hadden de voorkeur, indien deze niet worden gevonden zullen ook RCT's en gecontroleerde observationele studies worden meegenomen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte ziektevrije en totale overleving kritieke uitkomstmaten voor de besluitvorming. Er werd tevens gekeken naar toxiciteit en kwaliteit van leven.

Indien van toepassing:

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

- De ziektevrije overleving is de periode (in maanden) vanaf de debulking tot aan een klinisch of histologisch vastgesteld recidief of door ziekte veroorzaakte sterfte.
- De totale overleving is de periode (in maanden) vanaf de debulking tot aan ziekte veroorzaakte of niet-ziekte veroorzaakte sterfte.
- Incidentie van toxiciteit gerelateerd aan de behandeling.

Per uitkomstmaat:*Ziektevrije overleving*

De werkgroep definieerde een significante hazard-ratio/odds ratio als een relevant verschil.

Totale overleving

De werkgroep definieerde een significante hazard-ratio/odds ratio als een relevant verschil.

Toxiciteit

De werkgroep definieerde een significant relatief risico als een relevant verschil.

Kwaliteit van leven

De werkgroep definieerde een significant verschil in de één of meer subschalen van de betreffende kwaliteit-van-leven-vragenlijst als een relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

Er is breed gezocht in de bekende databases (Cochrane Library, Pubmed, EMBASE en Web of Science). De zoekstrategie werd aangepast aan de betreffende database. In onderstaande verantwoording staat de zoekstrategie zoals die is gebruikt voor Pubmed. De search werd verricht op 21 februari 2018 en resulteerde in 112 treffers.

De titels en abstracts zijn door twee personen onafhankelijk van elkaar beoordeeld. Er werd één RCT geïdentificeerd (Provencher 2018), één prospectieve fase 2 cohortstudie (Tiersten 2009) en drie retrospectieve cohortstudies. (Nelson 2010, Mueller 2016 en Robinson 2014) Voor het beantwoorden van de uitgangsvragen van deze richtlijnmodule werd, gezien de methodologische beperkingen van de observationele en retrospectieve studies, alleen de RCT van Provencher gebruikt.

Resultaten

Een studie is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk-of-bias) is opgenomen in de risk-of-bias-tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 23-12-2021

Laatst geautoriseerd : 23-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Allemani, C., Matsuda, T., Di Carlo, V., Harewood, R., Matz, M., Niksic, M.,... Coleman, M. P. (2018). Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*, 391(10125).
- 2 - Armstrong, D.K., Bundy, B., Wenzel, L., Huang, H.Q., Baergen, R., Lele, S., Copeland, L.J., Walker, J.L., Burger, R.A. (2006). Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. Gynecologic Oncology Group. *N Engl J Med*;354:34-43.

- 3 - Bristow, R.E., Tomacruz, R.S., Armstrong, D.K., Trimble, E.L., Montz, F.J. (2002). Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*;20:1248-59.
- 4 - Driel van, W.J., Koole, S.N., Sikorska, K., Schagen van Leeuwen, J.H., Schreuder, H.W.R., Hermans, R.H.M., de Hingh, I.H.J.T., van der Velden, J., Arts, H.J., Massuger, L.F.A.G., Aalbers, A.G.J., Verwaal, V.J., Kieffer, J.M., Van de Vijver, K.K., van Tinteren, H., Aaronson, N.K., Sonke, G.S. (2018). Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*;378:230-240.
- 5 - Jaaback, K., Johnson, N., Lawrie, T.A. (2016). Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 12;(1):
- 6 - Markman, M., Bundy, B.N., Alberts, D.S., Fowler, J.M., Clark-Pearson, D.L., Carson, L.F., Wadler, S., Sickel, J. (2001). Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*;19:1001-7.
- 7 - Mueller, J.J., Kelly, A., Zhou, Q., Iasonos, A., Long Roche K., Sonoda, Y., O'Cearbhaill, R.E., Zivanovic, O., Chi, D.S., Gardner, G.J. (2016). Intraperitoneal chemotherapy after interval debulking surgery for advanced-stage ovarian cancer: Feasibility and outcomes at a comprehensive cancer center. *Gynecol Oncol*;143:496-503.
- 8 - Nelson, G., Lucero, C.A., Chu, P., Nation, J., Ghatage, P. (2010). Intraperitoneal chemotherapy for advanced ovarian and peritoneal cancers in patients following interval debulking surgery or primary cytoreductive surgery: Tom Baker Cancer Centre experience from 2006 to 2009. *J Obstet Gynaecol Can*;32:263-9.
- 9 - Provencher, D.M., Gallagher, C.J., Parulekar, W.R., Ledermann, J.A., Armstrong, D.K., Brundage, M., Gourley, C., Romero, I., Gonzalez-Martin, A., Feeney, M., Bessette, P., Hall, M., Weberpals, J.I., Hall, G., Lau, S.K., Gauthier, P., Fung-Kee-Fung, M., Eisenhauer, E.A., Winch, C., Tu, D., MacKay, H.J. (2018). OV21/PETROC: a randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol*;29:431-438
- 10 - Robinson, W., Cantillo, E. (2014). Debulking surgery and intraperitoneal chemotherapy are associated with decreased morbidity in women receiving neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*;24:43-7
- 11 - Tiersten, A.D., Liu, P.Y., Smith, H.O., Wilczynski, S.P., Robinson, W.R., Markman, M., Alberts, D.S. (2009). Phase II evaluation of neoadjuvant chemotherapy and debulking followed by intraperitoneal chemotherapy in women with stage III and IV epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: Southwest Oncology Group Study S0009. *Gynecol Oncol*;112:444-9.
- 12 - Wright, A.A., Bohlke, K., Armstrong, D.K., Bookman, M.A., Cliby, W.A., Coleman, R.L., Dizon, D.S., Kash, J.J., Meyer, L.A., Moore, K.N., Olawaiye, A.B., Oldham, J., Salani, R., Sparacio, D., Tew, W.P., Vergote, I., Edelson, M.I. (2016). Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol*;143:3-15.
- 13 - Yen, M.S., Twu, N.F., Lai, C.R., Horng, H.C., Chao, K.C., Juang, C.M. (2009). Importance of delivered cycles and nomogram for intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*;114:415-9

Bevacizumab bij de primaire behandeling van stadium III-IV epitheliaal ovariumcarcinoom

Uitgangsvraag

Welke plaats heeft Bevacizumab in de primaire behandeling van patiënten met een stadium III-IV epitheliaal ovariumcarcinoom?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Geeft behandeling met primaire cytoreductieve chirurgie met adjuvant zes kuren carboplatin/taxol en bevacizumab een verlengde recidievrije overleving voor patiënten met een primair stadium III-IV epitheliaal ovariumcarcinoom?
2. Geeft behandeling met primaire cytoreductieve chirurgie met adjuvant zes kuren carboplatin/taxol en bevacizumab een verlengde algehele overleving voor patiënten met een primair stadium III-IV epitheliaal ovariumcarcinoom?
3. Leidt behandeling met interval cytoreductieve chirurgie en neoadjuvant adjuvant drie kuren carboplatin/taxol en bevacizumab en adjuvant drie kuren carbo/taxol met bevacizumab tot een verlengde recidievrije overleving voor patiënten met een primair stadium III-IV epitheliaal ovariumcarcinoom?
4. Leidt behandeling met interval cytoreductieve chirurgie en neoadjuvant adjuvant drie kuren carboplatin/taxol en bevacizumab en adjuvant drie kuren carbo/taxol met bevacizumab tot een verlengde algehele overleving voor patiënten met een primair stadium III-IV epitheliaal ovariumcarcinoom?

Aanbeveling

Bij patiënten met een stadium III/IV ovariumcarcinoom dient geen bevacizumab toegevoegd te worden bij de primaire behandeling.

Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Toevoeging van bevacizumab leidt niet tot verbetering van PFS (Progression-free survival) en OS (Overall survival) voor patiënten met een stadium III/IV ovariumcarcinoom. (Wu 2017) Dit geldt zowel voor patiënten die een primaire debulking ondergaan gevolgd door zes kuren adjuvante chemotherapie, als voor de patiënten die drie kuren neoadjuvante chemotherapie ondergaan, gevolgd door een intervaldebulking en drie kuren adjuvante chemotherapie.

Voor een subgroep hoog risico patiënten is er door toevoeging van bevacizumab wel verbetering in PFS en OS. Deze subgroep is hierboven reeds gedefinieerd. De commissie BOM concludeerde reeds dat er geen plaats is voor de toevoeging van bevacizumab aan de primaire behandeling met combinatiechemotherapie aangezien er geen winst in totale overleving is aangetoond. (Kerst 2013) Er werd gesteld dat in de GOG-218-

studie het primaire eindpunt PFS werd behaald, terwijl dit in de ICON7-studie enkel behaald werd in de geplande subgroep van “hoog risico” patiënten, waarbij een dergelijke subgroepenanalyse als hypothese genererend dient te worden beschouwd. Daarnaast verschilt de behandeling van patiënten zoals beschreven in deze subgroep van die in de Nederlandse praktijk, waarbij de behandeling vrijwel altijd met chemotherapie wordt opgestart en patiënten – indien mogelijk – een intervaldebulking ondergaan. De commissie BOM oordeelt dat zowel bij de GOG218- als de ICON7-studies het primaire eindpunt totale overleving (OS) zou moeten zijn, hetgeen voor beide niet het geval was waardoor de PASKWIL-criteria (beoordeling effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, impact van de behandeling en medicijnkosten) (16) niet toepasbaar zijn op deze studies. Binnen de richtlijncommissie is besloten deze argumenten en adviezen van de commissie BOM over te nemen.

De kosteneffectiviteitsanalyse die uitgevoerd werd op de GOG218-studie (Cohn 2015) concludeert dat de toevoeging van bevacizumab niet kosteneffectief is.

De incidentie van bijwerkingen was groter in de groep patiënten die bevacizumab kreeg toegediend. (Wu 2017)

Daarnaast zijn er enkele andere analyses van de GOG218- en ICON7-studies beschreven naar de levenskwaliteit van de behandeling met bevacizumab. (Monk 2013; Stark 2013) In de GOG218-studie was geen klinisch relevant verschil te zien in kwaliteit van leven tussen de groepen die wel of niet bevacizumab toegediend kregen. (Monk 2013) In de ICON7-studie werd een klein maar klinisch relevant verschil gevonden in de kwaliteit-van-leven-score. De groep die bevacizumab toegediend kreeg, had een lagere kwaliteit-van-leven-score dan de groep die dat niet kreeg toegediend. (Stark 2013)

Op basis van de bewijskracht van de huidige literatuur en het standpunt van de commissie BOM, wordt aanbevolen om bevacizumab niet aan te bieden aan patiënten met een stadium III/IV ovariumcarcinoom die primaire cytoreductieve chirurgie ondergaan met adjuvant zes kuren carboplatin/taxol of interval cytoreductieve chirurgie en neoadjuvant adjuvant drie kuren carboplatin/taxol en adjuvant drie kuren carbo/taxol.

Onderbouwing

Achtergrond

In Nederland wordt jaarlijks bij 1.100 vrouwen de diagnose epitheliaal ovariumcarcinoom (EOC) gesteld. Omdat het EOC doorgaans laat klachten geeft, heeft bijna 70 procent van de patiënten bij het stellen van de diagnose gevorderde ziekte (stadium IIB en hoger). De primaire behandeling van EOC bestaat uit chirurgische resectie en combinatie-chemotherapie, waarbij de volgorde afhankelijk is van een aantal patiëntgebonden factoren. De combinatie van carboplatine en paclitaxel eenmaal per drie weken of wekelijks is daarbij de standaard. Bij een meerderheid van de EOC-patiënten treedt op enig moment een recidief op. Bij het optreden van een recidief langer dan zes maanden na afronding van de initiële therapie wordt het EOC beschouwd als platinumgevoelig en is herbehandeling met een platinumgebaseerd schema aangewezen. De toevoeging van het anti-VEGF antilichaam bevacizumab aan zowel de primaire systemische behandeling van het EOC als aan de behandeling van het gerecidiveerd EOC is de afgelopen jaren onderzocht, nadat bevacizumab als monotherapie effectiviteit had aangetoond bij het EOC.

In deze module willen we middels een systematisch literatuuronderzoek en beoordeling van de gevonden literatuur volgens de GRADE-methodiek vaststellen of toevoeging van bevacizumab aan de primaire behandeling van een gevorderd stadium primair epitheliaal ovariumcarcinoom, moet worden toegevoegd.

Conclusies

Matig GRADE	<p>Bij patiënten met een stadium III/IV ovariumcarcinoom geeft toevoeging van bevacizumab aan de primaire behandeling (primaire cytoreductieve chirurgie met adjuvant zes kuren carboplatin/taxol) geen verlengde recidievrije overleving.</p> <p>Wu, 2017</p>
Matig GRADE	<p>Bij patiënten met een stadium III/IV ovariumcarcinoom resulteert de toevoeging van bevacizumab aan de primaire behandeling met combinatiechemotherapie tot een toename van bijwerkingen.</p> <p>Wu 2017</p>

Samenvatting literatuur

Er zijn twee belangrijke gerandomiseerde fase III studies uitgevoerd die de waarde van bevacizumab onderzoeken bij de behandeling van nieuw gediagnosticeerd EOC, de GOG218- en de ICON7-studie. Het primair eindpunt in beide studies was progressievrije overleving. De resultaten van beide studies werden gepubliceerd in 2011 [Burger 2011; Perren 2011]. In 2015 werd een analyse van de algehele overlevingsanalyse van de ICON7-studie separaat gepubliceerd [Oza]. Diverse meta-analyses en reviews hebben de resultaten van deze studies verder geanalyseerd en beschreven (Dhillon 2012; Zhou 2013; Aravantinos 2014; Li 2015; Yoshida 2015; Wu 2017; Rossi 2017]. De meest recente meta-analyse is gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden [Wu 2017].

Resultaten

Wu et al. verrichtten een meta-analyse naar de waarde en veiligheid van bevacizumab gecombineerd met standaard chemotherapie bij het ovariumcarcinoom. De uitkomstmaten ziektevrije overleving, algehele overleving en bijwerkingen uit deze meta-analyse worden hieronder beschreven. De resultaten in deze meta-analyse werden uit twee gerandomiseerde studies gepoold; (GOG218 (n=1873) en ICON7 (n=1523)) voor ziektevrije overleving en algehele overleving, terwijl voor bijwerkingen de resultaten van vijf gerandomiseerde studies werden gepoold (primair en recidief). (Wu, 2017)

Overall survival

Er werd geen effect van bevacizumab ten opzichte van geen bevacizumab toevoegen op de algehele overleving aangetoond (HR 0.94, 95% CI 0.84-1.05).

Een subgroepanalyse van de algehele overleving bij patiënten met een hoog risico op recidiefziekte liet wel een significante verbetering zien (HR 0.85, 95% CI 0.74-0.96).

Deze subgroep was als volgt gedefinieerd: patiënten met een 'hoog risico' op recidiefziekte (FIGO-stadium III met macroscopisch > 1,0 cm residuale ziekte na chirurgie – incomplete debulking – of FIGO-stadium IV). (Wu 2017)

Ziektevrije overleving

Er werd geen statistisch significante verbetering in de ziektevrije overleving geconstateerd in de bevacizumab-groep ten opzichte van de groep bij wie geen bevacizumab werd toegediend (HR 0.85, 95% CI 0.70-1.02). In de genoemde analyse van de subgroep 'hoog risico' werd er wel een significante verbetering in de ziektevrije overleving aangetoond (HR 0.76, 95% CI 0.68-0.84). (Wu 2017)

Bijwerkingen

Het risico op hypertensie, proteïnurie, bloeding, wondproblemen, maagulcera, arteriële trombose en veneuze trombose was significant toegenomen in de groep bij wie bevacizumab werd toegediend ten opzichte van de groep bij wie geen bevacizumab werd toegediend: hypertensie (n=46 vs 2) (risk ratio (RR) 21.27, 95% CI 9.42-48.02), proteïnurie (n=14 vs 4) (RR 4.77, 95% CI 2.15-10.61), wondgenezing stoornissen (n=10 vs 3) (RR 3.55, 95% CI 1.09-11.59), bloeding (n=30 vs 7) (RR 3.16, 95% CI 1.59-6.30), gastro-intestinale perforaties (n=43 vs 14) (RR 2.76, 95% CI 1.51-5.03), arteriële trombose (n=28 vs 15) (RR 2.39, 95% CI 1.39-4.10) en veneuze trombose (n=105 vs 48) (RR 1.43, 95% CI 1.04-1.96). (Burger 2011; Perren 2011)

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is voor de uitkomstmaten algehele overleving en ziektevrije overleving is met één niveau verlaagd omdat het resultaat niet statistisch significant verschilt (imprecisie).

De bewijskracht is voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal events (imprecisie).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden, is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Zorgt de toevoeging van bevacizumab aan de behandeling met primaire cytoreductieve chirurgie en adjuvant zes kuren carboplatin/paclitaxel van het nieuw gediagnosticeerd epitheliaal ovariumcarcinoom (I) in vergelijking met primaire cytoreductieve chirurgie en adjuvant zes kuren carboplatin/paclitaxel (C) alleen voor een verbetering in recidiefvrije overleving, totale overleving en bijwerkingen (O) bij patiënten met een primair stadium III-IV epitheliaal ovariumcarcinoom (P)?

PICO a

P: Patiënten met primair stadium III-IV epitheliaal ovariumcarcinoom

I: Bevacizumab in combinatie met primaire cytoreductieve chirurgie met adjuvant zes kuren carboplatin/paclitaxel

C: Primaire cytoreductieve chirurgie met adjuvant zes kuren carboplatin/paclitaxel

O: Recidiefvrije overleving, totale overleving, bijwerkingen

Zorgt de toevoeging van bevacizumab aan de behandeling met interval cytoreductieve chirurgie en neoadjuvant drie kuren carboplatin/paclitaxel en adjuvant nog drie kuren carboplatine/paclitaxel van het

nieuw gediagnosticeerd ovariumcarcinoom (I) in vergelijking met interval cytoreductieve chirurgie en neoadjuvant drie kuren carboplatin/paclitaxel en adjuvant nog drie kuren carboplatine/paclitaxel (C) alleen voor een verbetering in recidievrije overleving, totale overleving en bijwerkingen (O) bij patiënten met een primair stadium III-IV ovariumcarcinoom (P)?

PICO b

P: Patiënten met primair stadium III-IV epitheliaal ovariumcarcinoom

I: Bevacizumab in combinatie met interval cytoreductieve chirurgie met neoadjuvant adjuvant drie kuren carboplatin/taxol en bevacizumab en adjuvant drie kuren carbo/taxol met bevacizumab

C: Interval cytoreductieve chirurgie met neoadjuvant adjuvant drie kuren carboplatin/taxol en adjuvant drie kuren carbo/taxol

O: Recidievrije overleving, totale overleving, bijwerkingen

Selectie:

Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag en bijbehorende deelvragen werd aanvankelijk een brede literatuursearch uitgevoerd. In de selectie van studies werden de verschillende deelvragen geïnccludeerd: recidievrije overleving, algehele overleving en bijwerkingen van de behandeling.

Vervolgens werd een selectie gemaakt op kwaliteit van het trialdesign, er werd de voorkeur gegeven aan gerandomiseerde fase III studies. Indien deze niet werden gevonden, werden ook gecontroleerde observationele studies meegenomen. Tevens werd het rapport van de commissie BOM (Beoordeling van Oncologische Middelen), naar aanleiding van de plaatsbepaling van bevacizumab bij de behandeling van het gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom, meegenomen. De studies waaraan in dit rapport gerefereerd wordt, komen overeen met de geselecteerde studies.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte ziektevrije en totale overleving kritieke uitkomstmaten voor de besluitvorming. Er werd tevens gekeken naar bijwerkingen.

Indien van toepassing:

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt.

- De ziektevrije overleving is de periode (in maanden) vanaf de debulking tot aan een klinisch of histologisch vastgesteld recidief of door ziekte veroorzaakte sterfte.
- De totale overleving is de periode (in maanden) vanaf de debulking tot aan ziekte veroorzaakte of niet-ziekte veroorzaakte sterfte.

Per uitkomstmaat:

Ziektevrije overleving

De werkgroep definieerde een significante hazard-ratio/odds ratio als een relevant verschil. De werkgroep definieerde een verschil van drie maanden een klinische relevant verschil.

Totale overleving

De werkgroep definieerde een significante hazard-ratio/odds ratio als een relevant verschil.

De werkgroep definieerde een verschil van zes maanden een klinisch relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Pubmed werd er een literatuursearch uitgevoerd met de volgende zoektermen op 21-01-2018: De zoekverantwoording is hieronder weergegeven. De literatuursearch leverde 389 resultaten op. Er werd een eerste selectie van studies verricht op basis van het abstract. Er werd gekeken naar de volgende criteria: relevantie voor beantwoorden uitgangsvraag, het rapporteren van survivaldata, origineel onderzoek of systematisch review en studiepopulatie (ovariumcarcinoom hoog stadium).

Op basis van titel en abstract werden er drie artikelen geselecteerd en deze werden allemaal geïncludeerd na het lezen van de full tekst: twee gerandomiseerde fase III studies en de meest recente systematische review van deze twee studies.

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten van deze studies zijn samengevat in een overzicht.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 23-12-2021

Laatst geautoriseerd : 23-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Aravantinos, G., Pectasides, D. (2014). Bevacizumab in combination with chemotherapy for the treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review. *J Ovarian Res*, 19 (7):57-57.
- 2 - Burger, R., Bradey, M., Bookman, M., et al. (2011). Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365(26):2473-83.
- 3 - Cohn, D., Barnett, J., Wenzel, L., et al. (2015). A cost-utility analysis of NRG Oncology/Gynaecologic Oncology Group Protocol 218: incorporating prospectively collected quality-of-life scores in an economic model of treatment of ovarian cancer. *Gynecol oncol*, 136(2):293-9.
- 4 - Commissie BOM. (2013). Bevacizumab bij de behandeling van het gevorderd epithelial ovariumcarcinoom. *Medische oncologie* 6.
- 5 - Dhillon, S., (2012). Bevacizumab combination therapy: for the first-line treatment of advanced epithelial ovarian fallopian tube or primary peritoneal cancer. *Drugs*, 72(7):917-30.
- 6 - Hinde, S., Epstein, D., Cook, A. et al. (2016). The cost-effectiveness of Bevacizumab in advanced ovarian cancer using evidence from the ICON7 trial. *Value health*, 19(4):431-9.
- 7 - Kerst, J., Eskens, F., Beerepoot, L., et al (2013). NVMO commissie BOM. Bevacizumab bij de behandeling van het gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom. *Med Oncol*, 16(3): 33-5, www.nvmo.org: commissie BOM: over de commissie BOM.
- 8 - Li, J., Zhou, L., Chen, X., et al. (2015). Addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin Transl Oncol*, 17(9):673-83.
- 9 - Monk, B., Huang, H., Burger, R., et al. (2013). Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study, 128(3):573-8.
- 10 - Oza, A., Cook, A., Pfisterer, J., et al. (2015). Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON 7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.*, 16(8):928-36.
- 11 - Oza, A., Selle, F., Davidenko, I., et al. (2017). Efficacy and safety of bevacizumab-containing therapy in newly diagnosed ovarian cancer – ROSiA single arm phase 3B study. *Int J gyn cancer*, 27(1):50-58.
- 12 - Perren, T., Swart, A., Pfisterer, J., et al. (2011). A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365(26):2484-96.
- 13 - Rossi, L., Verrico, M., Zaccarelli, E., et al. (2017). Bevacizumab in ovarian cancer: a critical review of phase III studies.

Oncotarget, 8(7):12389-12405.

14 - Stark, D., Nankivell, M., Pujade-Lauraine, E., et al. (2013). Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet oncol*, 14(3):236-43.

15 - Wu, YS., Shui, L., Shen, D., et al. (2017). Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2017, 8(6):10703-10713.

16 - Yoshida, H., Yabuno, A., Fujiwara, K., (2015). Critical appraisal of bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. *Drug Des Devel Ther*, 9:2351-8.

17 - Zhou, M., Yu., P., Qu, X., et al. (2013). Phase III trials of standard chemotherapy with or without bevacizumab for ovarian cancer: a meta-analysis. *PLoS One*, 8(12):e81858

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Nazorg en nacontrole

Zie de pdf bijlagen '[Nazorg en Nacontrole](#)' en '[Signaleren van klachten, inventariseren van zorgbehoeften en verwijzen](#)'.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 23-12-2021

Laatst geautoriseerd : 23-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Recidief

Uitgangsvraag

Welke behandeling is geïndiceerd bij een recidief ovariumcarcinoom?

Aanbeveling

De behandeling van recidief ovariumcarcinoom wordt besproken onder "Onderbouwing". Nadere details van cytoreductieve chirurgie wordt in een submodule besproken.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

De standaard behandeling van recidief ovariumcarcinoom bestaat uit chemotherapie. In individuele gevallen kan chirurgie en/ of radiotherapie ook deel uitmaken van het behandeltraject.

Met patiënt dient besproken te worden dat dit een palliatieve behandeling is maar met mogelijkheden van response, verlenging van de overleving en de progressie vrije en symptoom vrije overleving. De kans op response t.o.v. de te verwachte bijwerkingen dienen besproken te worden en de eventuele optie van interventie chirurgie bij de platina gevoelige tumoren.

Chemotherapie

Patiënten met een **therapie vrij interval van meer dan een jaar** (platinum gevoelige patiënten) responderen goed op herhaalde behandeling met een platinum bevattende combinatie chemotherapie. Bij deze patiënten is de herhaalde behandeling met een taxol en platinum combinatie de eerste keus.

Patiënten met een **platinum vrij interval van 6-12 maanden** worden eveneens als platinum gevoelig beschouwd. Zij kunnen eveneens opnieuw responderen op een taxol platinum bevattend chemotherapie.

Patiënten met een tumor recidief **binnen 6 maanden na de laatste platinum** bevattende chemotherapie (platinum resistente) of progressie tijdens de behandeling met platinum, (platinum refractaire patiënten), hebben een slechte prognose. Een alternatief is een behandeling met monotherapie o.a. liposomaal doxorubicine, topotecan, gemcitabine, oraal etoposide of wekelijks platinum-combinatietherapie.

Chirurgie

De plaats van chirurgie bij het recidief ovariumcarcinoom staat al lang ter discussie. Er zijn geen gerandomiseerde studies. Hernieuwde maximale cytoreductieve chirurgie vooraf aan chemotherapie leidt alleen tot een significant verlengde overleving wanneer de procedure resulteert in een optimale, en liefst complete (macroscopisch geen rest) debulking.

Het percentage patiënten met een recidief ovariumcarcinoom waarbij opnieuw een optimale of complete debulking kan worden verkregen varieert van 13 tot 86%. Hernieuwde chirurgie dient alleen overwogen te worden indien aan onderstaande criteria wordt voldaan:

- klinisch complete remissie na initiële therapie
- ziekte-vrij interval ≥ 6 maanden
- inschatting dat (opnieuw) een optimale debulking kan worden verkregen.

Radiotherapie

Radiotherapie heeft een beperkte rol bij de behandeling van ovariumcarcinoom. Radiotherapie kan echter in de palliatieve fase een belangrijke rol spelen bij de vermindering van klachten van de primaire tumor of metastasen.

Indicaties voor radiotherapie:

- Symptomatische metastasen, bijv.:
 - Botmetastasen
 - Supraclaviculaire of inguinale kliermetastasen
 - Hersenmetastasen
- Bekkenlocalisaties,
 - bij klachten van compressie zenuwplexus
 - bloeding
 - pijn
 - stuwings.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Cytoreductieve chirurgie

Uitgangsvraag

Leidt cytoreductieve chirurgie bij recidief ovariumcarcinoom tot een verbeterde prognose? Zo ja, onder welke voorwaarde?

Aanbeveling

Hernieuwde debulkingchirurgie voorafgaande aan chemotherapie kan bij patiënten met een recidief ovariumcarcinoom overwogen te worden indien aan onderstaande criteria wordt voldaan:

- klinisch complete remissie na initiële therapie
- ziektevrij interval >6 maanden
- inschatting dat (opnieuw) een optimale debulking kan worden verkregen (goede performance status, initieel complete debulking dan wel vroeg stadium ovariumcarcinoom, <500 mL ascites cq geen aanwijzingen voor een peritonitis carcinomatosa, beperkt aantal tumorlocalisaties).

Overwegingen

Alhoewel slechts gebaseerd op retrospectieve data, kan gesteld worden dat hernieuwde maximale cytoreductieve chirurgie bij een recidief ovariumcarcinoom leidt tot een significant verlengde overleving wanneer de procedure resulteert in een optimale, en liefst complete (macroscopisch geen rest) debulking in vergelijking met patiënten bij wie optimale debulking niet haalbaar blijkt te zijn. Omdat in de meeste studies een vergelijking met patiënten met alleen chemotherapie ontbreekt kan geen uitspraak gedaan worden over het eventuele effect van een niet optimale debulking.

Het percentage patiënten met een recidief ovariumcarcinoom waarbij (opnieuw) een optimale of complete debulking kan worden verkregen, varieert in de diverse publicaties van 13 tot 86% en is mede afhankelijk van de gehanteerde inclusiecriteria in deze studies. Daarnaast speelt uiteraard ook de expertise van de operateur(s) een rol.

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat voor een geselecteerde groep van patiënten met recidief ovariumcarcinoom, hernieuwde maximale cytoreductieve chirurgie vooraf aan chemotherapie resulteert in een significant verlengde overleving

Niveau 3 C Vaccarello 1995 (1); Jin 2006 (2); Matsumoto 2006 (3); Bristow 1996 (4); Munkarah 2004 (5), Harter 2005 (6)

Pre-operatieve parameters die lijken te zijn geassocieerd met een complete debulking zijn:

- goede performance status
- initieel complete debulking dan wel vroeg stadium ovariumcarcinoom
- <500 mL ascites cq geen aanwijzingen voor een peritonitis carcinomatosa

- Beperkt aantal tumorlocalisaties

Niveau 3 C Cho 2006 (8), Eisenkop 1995 (9), Gronlund 2005 (10), Harter 2005 (6), Harter 2006 (7), Pfisterer 2005 (11), Zang 2000 (12)

Samenvatting literatuur

Samenvatting van de literatuur

Er zijn vele studies verricht naar de waarde van cytoreductieve chirurgie bij het recidief EOC, echter geen enkele randomised controlled trial (RCT) of anderszins goed gecontroleerde studies van voldoende grootte. Bij slechts twee studies is er sprake van prospectief vergaarde data. Bij alle studies speelt selectiebias dus een rol. De duur van het ziektevrije interval varieert in de diverse studies van 0 tot >12 maanden. Behalve FIGO-stadium III, zijn in de meerderheid van studies ook patiënten met een FIGO I-II alsmede FIGO IV geïnccludeerd.

Alle studies vergelijken binnen de groep geopereerde patiënten, de patiënten bij wie een optimale debulking wordt bereikt met de patiënten waarbij het resultaat van de debulking niet optimaal is. De in de studies gehanteerde definitie van een optimale debulking varieert van compleet (macroscopisch geen tumorrest) tot resten < 2 cm. In drie studies wordt ook melding gemaakt van een patiëntengroep bij wie alleen chemotherapie werd toegepast als therapie van het recidief, echter de aantallen zijn klein en de selectie van patiënten wordt niet beschreven [Vaccarello 1995 (1); Jin 2006 (2); Matsumoto 2006 (3)]. Informatie over tweedelijns chemotherapie ontbreekt in de meeste studies evenals het uitvoeren van een interventiedebulking na tweedelijns inductie chemotherapie.

In de literatuur zijn drie systematic reviews gepubliceerd [Bristow 1996 (4); Munkarah 2004 (5), Harter 2005 (6)] welke dus alleen zijn gebaseerd op bovengenoemde retrospectieve of prospectieve cohortstudies.

Alle artikelen zijn samengevat in de evidence tabellen. Tabel 2 toont het in de diverse studies vermelde percentage "adequate debulking" met bijbehorend resultaat (overleving).

Nagenoeg alle studies vinden weliswaar een significante toename in duur van overleving wanneer een complete debulking kan worden bewerkstelligd bij patiënten met een recidief EOC in vergelijking met de groep patiënten bij wie geen complete debulking bereikt wordt, echter de mediane overlevingsduur varieert sterk per studie (bij complete debulking 19 - 100 maanden). De meeste studies waarbij optimale debulking wordt gedefinieerd als een beperkte rest (variërend van < 0,5cm - < 2 cm) tonen ook een significante toename in overleving wanneer dit resultaat wordt bereikt, echter de winst is minder overtuigend en minder unaniem.

Enkele studies beschrijven preoperatief beschikbare parameters die zijn geassocieerd met een complete debulking. Tabel 3 toont per studie de significante parameters, verkregen op basis van een uiteindelijk multivariabele analyse. Alleen de studie van Harter (2006 (7)) heeft de significante parameters (goede performance status, en initieel complete debulking dan wel vroeg stadium ovariumcarcinoom, <500 ml ascites) verwerkt in een predictieve score. Dit leidde in deze studie tot een positief voorspellende waarde van 79% wanneer patiënte voldeed alle drie de criteria, echter met een negatief voorspellende waarde van slechts 58% (sensitiviteit 35%, specificiteit 91%).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Vaccarello L et al Cyto-reductive surgery in ovarian carcinoma patients with a documented previously complete surgical response. Gynecol Oncol. 1995 Apr;57(1):61-5
- 2 - Jin Y, Pan LY, Huang HF, Shen K, Wu M, Yang JX, et al. Treatment options for patients with recurrent ovarian cancer: a review of 54 cases. Chin Med Sci J 2006;21:11-15.
- 3 - Matsumoto A, Higuchi T, Yura S, Mandai M, Kariya M, Takakura K, et al. Role of salvage cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent ovarian cancer after platinum-based chemotherapy. J Obstet.Gynaecol.Res 2006;32:580-587.
- 4 - Bristow RE, Lagasse LD, Karlan BY. Secondary surgical cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer. Patient selection and review of the literature. Cancer 1996;78:2049-2062.
- 5 - Munkarah AR, Coleman RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. Gynecol.Oncol 2004;95:273-280.
- 6 - Harter P, du-Bois A. The role of surgery in ovarian cancer with special emphasis on cytoreductive surgery for recurrence. Curr.Opin.Oncol 2005;17:505-514.
- 7 - Harter P, Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. Ann Surg Oncol 2006;13:1702-1710.
- 8 - Cho YH, Kim DY et al. Is complete surgical staging necessary in patients with stage I mucinous epithelial ovarian tumors? Gynecol Oncol. 2006 Dec;103(3):878-82. Epub 2006 Jul 21
- 9 - Eisenkop Sm et al Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. A prospective study. Cancer. 1995 Nov 1;76(9):1606-14.
- 10 - Gronlund B, Lundvall L, Christensen IJ, Knudsen JB, Hogdall C. Surgical cytoreduction in recurrent ovarian carcinoma in patients with complete response to paclitaxel-platinum. Eur J Surg Oncol 2005;31 :67-73.
- 11 - Pfisterer J, Harter P, Canzler U, Richter B, Jackisch C, Hahmann M, et al. The role of surgery in recurrent ovarian cancer. Int.J Gynecol.Cancer 2005;15 Suppl 3:195-198.
- 12 - Zang RY, Zhang ZY, Li ZT, Chen J, Tang MQ, Liu Q, et al. Effect of cytoreductive surgery on survival of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. J Surg Oncol 2000;75:24-30.

PARP remmers bij recidief ovariumcarcinoom

Uitgangsvraag

Welke waarde hebben PARP-remmers als onderhoudsbehandeling bij de behandeling van patiënten met een recidief ovariumcarcinoom die nog niet eerder zijn behandeld met een PARP-remmer?

Aanbeveling

Beveel bij de behandeling van het platineumsensitief recidief ovariumcarcinoom, hooggradig sereus type of hooggradig endometrioïd subtype, indien geen PARP-remmers werden gegeven als onderdeel van de 1e lijns behandeling, onderhoudsbehandeling met een PARP-remmer na minstens vier kuren en tenminste partiële respons op platinumbevattende chemotherapie aan.

Overwegingen

PARP remmers geven, op basis van 5 goed uitgevoerde RCT's, tegen geringe toename van toxiciteit, een relatief grote winst in PFS en mogelijk OS bij vrouwen met een platinum gevoelig recidief ovariumcarcinoom waarbij er opnieuw tenminste partiële respons wordt gezien op platinumbevattende chemotherapie. Voor vrouwen met een kiembaanmutatie is er op basis van 1 van de 5 studies ook een significant verschil in overleving.

Mede omdat de onderzochte groepen in deze 5 studies niet geheel hetzelfde zijn, is directe vergelijking tussen deze studies niet mogelijk; de SOLO2 includeerde alleen patiënten met een BRCA-mutatie. Ook is de definitie van HRD in de NOVA en ARIEL3-studie niet vergelijkbaar; de HRD-populatie in de NOVA-studie betrof patiënten met een somatische BRCA-mutatie en non-BRCA-HRD, terwijl de HRD-populatie in de ARIEL3 zowel BRCA als non-BRCA patiënten betrof. Tenslotte zijn er subtiele verschillen m.b.t. design en inclusiecriteria (mate van residuele ziekte). Er is daarom geen formele meta-analyse verricht. Voor solide tumoren is wel een meta-analyse verricht naar de waarde van PARP remmers: daarin werd een associatie gezien met een verbetering in OS onafhankelijk van mutatiestatus. (Schettini et al. 2021, HR 0.86 {95%BI: 0.80-0.92})

Onderbouwing

Achtergrond

De meeste vrouwen die behandeld zijn voor een hoog stadium ovariumcarcinoom zullen geconfronteerd worden met een recidief. Ook dan is er weer behandeling mogelijk, waarbij de mogelijkheden, het succes en de te verwachten winst afhankelijk zijn van het tijdsinterval tussen de laatste chemotherapie en het optreden van een recidief. Een platinum gevoelig recidief wordt gedefinieerd als een progressievrije interval van > 6 maanden na de laatste (carbo)-platinumbevattende behandeling. De prognose van patiënten met een platinum-resistent recidief, waarbij het progressievrije interval < 6 maanden is na de laatste (carbo)-platinumbevattende behandeling, is beduidend slechter.

Momenteel worden vrouwen met een recidief platinum sensitief ovariumcarcinoom behandeld met driewekelijks paclitaxel (175 mg/m² i.v.) en carboplatin (AUC 5-6 mg/ml per min i.v.) of vierwekelijks

gepegyleerd liposomaal doxorubicine (30 mg/m² i.v.) en carboplatin (AUC 5 mg/ml per min i.v.) of driewekelijks gemcitabine (1000 mg/m² d1,8 i.v.) met carboplatin (AUC 4 i.v.) en bevacizumab (15 mg/kg i.v.) gevolgd door bevacizumab onderhoudsbehandeling.

Bij ongeveer 15 procent van de patiënten met een ovariumcarcinoom is er sprake van een mutatie in het BRCA1 of BRCA2 gen. Behalve een kiembaan mutatie kan er in de tumor sprake zijn van een somatische BRCA-mutatie. Meestal, maar niet uitsluitend, betreft het patiënten met een hooggradig sereus ovariumcarcinoom. BRCA1 en BRCA2 zijn belangrijk bij het herstel van breuken in dubbelstrengs DNA van het homologe recombinatie reparatiemechanisme.

Bij ongeveer de helft van de patiënten met een hooggradig sereus ovariumcarcinoom is er een defect in de homologe recombinatieroute ten gevolge van een kiembaan- of somatische mutatie in BRCA1 of BRCA2, of epigenetische inactivatie van BRCA1 of BRCA2 of andere factoren. Het eiwit poly-ADP-ribose- polymerase (PARP) speelt een belangrijke rol bij het herstel van breuken in enkelstrengs DNA. PARP-remmers inhiberen dit proces, waardoor breuken in enkelstrengs DNA niet worden hersteld in tumoren met een BRCA-mutatie of defect in het homologe recombinatie reparatiemechanisme, leidend tot celdood.

Er is inmiddels een aantal PARP remmers zoals olaparib, niraparib, veliparib, rucaparib, en talazoparib getest in klinische studies. Olaparib, niraparib en rucaparib zijn geregistreerd bij de behandeling van het recidief ovariumcarcinoom als onderhoudstherapie. Sinds kort worden PARP-remmers ook gegeven na de primaire behandeling met platinum bevattende chemotherapie (hiervoor is een module in ontwikkeling).

Conclusies

matig GRADE	<p>Voor PARP-naïeve patiënten met een platineumsensitief recidief ovariumcarcinoom, hooggradig sereus type of hooggradig endometrioid subtype is er bewijs van matige kwaliteit dat een onderhoudsbehandeling met PARP-remmers na minstens een partiële respons op platineumbevattende chemotherapie een betere progressievrije overleving geeft dan geen onderhoudsbehandeling. Dit voordeel is in absolute en relatieve zin veruit het grootst voor patiënten met een BRCA-mutatie.</p> <p><i>Bronnen:</i> Mirza, 2016; Pujade-Lauraine, 2017; Ledermann, 2012; Coleman, 2017, Wu 2021</p>
matig Grade	<p>Voor PARP-naïeve patiënten met een platineumsensitief recidief ovariumcarcinoom, hooggradig sereus type of hooggradig endometrioid subtype, is er bewijs van matige kwaliteit dat een onderhoudsbehandeling met PARP-remmers na minstens een partiële respons op platineumbevattende chemotherapie een net niet significant betere overleving geeft dan geen onderhoudsbehandeling (HR 0.74 [95% CI 0.54–1.00]). Voor patiënten met een BRCA-mutatie is dit verschil wel significant (HR: 0,73 [95%CI 0,55-0,96]).</p> <p><i>Bronnen:</i> Ledermann, 2012; Poveda 2020</p>

matig GRADE	<p>Bij PARP-naïeve patiënten met een platineumsensitief recidief ovariumcarcinoom, hooggradig sereus type of hooggradig endometrioïd subtype is er bewijs van matige kwaliteit dat bij een onderhoudsbehandeling met PARP-remmers na minstens een partiële respons op platineumbevattende chemotherapie meer toxiciteit gerapporteerd wordt dan bij patiënten zonder onderhoudsbehandeling.</p> <p><i>Bronnen:</i> Mirza, 2016; Pujade-Lauraine, 2017; Ledermann, 2012; Coleman, 2017, Wu 2021</p>
matig GRADE	<p>Voor PARP-naïeve patiënten met een platineumsensitief recidief ovariumcarcinoom, hooggradig sereus type of hooggradig endometrioïd subtype is er bewijs van matige kwaliteit dat een onderhoudsbehandeling met PARP-remmers na minstens een partiële respons op platineumbevattende chemotherapie een zelfde kwaliteit van leven geeft als geen onderhoudsbehandeling.</p> <p><i>Bronnen:</i> Oza, 2018; Friedlander, 2018; Coleman, 2017</p>
matig GRADE	<p>Voor PARP-naïeve patiënten met een platineumsensitief recidief ovariumcarcinoom, hooggradig sereus type of hooggradig endometrioïd subtype is er bewijs van matige kwaliteit dat een onderhoudsbehandeling met PARP-remmers na minstens een partiële respons op platineumbevattende chemotherapie een hogere complete response geeft dan geen onderhoudsbehandeling.</p> <p><i>Bronnen:</i> Ledermann, 2012; Coleman, 2017</p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er werden in de literatuuranalyse 5 prospectieve gerandomiseerde fase 3-trials opgenomen.

Study 19 is een gerandomiseerde fase II studie waarbij de effectiviteit van olaparib (capsules) ten opzichte van placebo werd onderzocht als onderhoudsbehandeling na (complete of partiele) respons op platineum bevattende chemotherapie bij 265 patiënten met een platineum sensitief recidief ovariumcarcinoom, hooggradig sereus of endometrioïd type [Lederman 2012]. Een aanzienlijk deel had een BRCA1 of BRCA2 mutatie (136 van de 265), door somatische of germline mutatie. Patiënten hadden mediaan 3 lijnen chemotherapie gehad voor inclusie.

De **SOLO2/ENGOT-OV21** studie is een gerandomiseerde fase III studie waarbij de effectiviteit van onderhoudsbehandeling met olaparib (tabletten) ten opzichte van placebo werd onderzocht. Patiënten hadden een partiele of complete respons op platineum bevattende chemotherapie vanwege een platineum sensitief recidief ovariumcarcinoom en een bewezen BRCA1 of BRCA2 mutatie [Pujade-Lauraine 2017] [Poveda 2021]. De meeste patiënten hadden 2 of 3 lijnen chemotherapie gehad voor inclusie in de studie.

De **ENGOT OV16 / NOVA** studie is een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde fase III studie met

niraparib onderhoudsbehandeling na complete of bijna complete respons op platinum bevattende chemotherapie bij patiënten met een platinum sensitief recidief ovariumcarcinoom, hooggradig sereus type [Mirza 2017] [Mirza 2020]. Patiënten hadden totaal 2 of 3 lijnen chemotherapie gehad voor inclusie. In deze studie hadden 203 van de 553 patiënten een BRCA mutatie (gBRCA cohort) en had 350 geen mutatie (non-gBRCA cohort). In deze studie werd de myChoice HRD test (Myriad Genetics) gebruikt en onderzocht als biomarker om patiënten te identificeren die een homologous recombination deficiency (HRD) hadden zonder gBRCA mutatie, gedefinieerd als de non-gBRCA HRD-positieve subgroep. De groep waarbij geen HRD werd aangetoond was de gedefinieerd als de HRD proficiënte groep. Er was geen verschil in kwaliteit van leven tussen de patiënten die niraparib kregen in vergelijking met de patiënten in de placebogroep [Oza 2018].

De **ARIEL3** studie is ook een placebo gecontroleerde fase III studie die de effectiviteit van onderhoudsbehandeling met rucaparib versus placebo na RECIST (complete of partiele) respons of serologische CA125 respons volgens GCIg criteria op platinum bevattende chemotherapie onderzocht bij patiënten met een platinum sensitief recidief ovariumcarcinoom van het hooggradig sereus of endometrioid subtype [Coleman 2017] [Ledermann 2020]. Van de 265 geïnccludeerde patiënten hadden 196 een BRCA mutatie, de meeste patiënten hadden 2 lijnen chemotherapie gehad. In deze studie werd onderscheid gemaakt tussen een BRCA mutante en een HRD populatie, d.w.z. met een hoog gehalte loss of heterozygosity (LOH), wat beschouwd wordt als een potentiële biomarker voor HRD en daarmee gevoeligheid voor PARP remmer, waarbij de cutoff van 16% voor een hoge LOH staat (Foundation Medicine's T5 NGS assay, Cambridge, MA, USA).

In de **NORA** studie zijn 265 patiënten met een platinum gevoelig recidief ovariumcarcinoom en respons op laatste behandeling 2:1 gerandomiseerd voor niraparib of placebo [Wu 2021]. Start dosis niraparib was, na een amendement, afhankelijk van gewicht en trombocyten getal: 200 mg per dag (< 77 kg of trombocyten, $150 \times 10^3/\mu\text{l}$) of 300 mg per dag. Er werd gestratificeerd voor (oa) BRCA mutatiestatus (kiembaan). De studie is verricht in 30 centra in China.

Resultaten

Progressievrije overleving

In alle 5 gerandomiseerde studies werd een voordeel gezien in progressievrije overleving (PFS) en PFS2 bij onderhoudsbehandeling met een PARP remmer. In de 4 studies die zowel patiënten met als zonder een BRCA mutatie includeerden, was de winst in PFS veruit het grootst voor de groep met een BRCA mutatie.

Voor olaparib was de PFS in study 19 8.4 m vs 4.8 maanden respectievelijk (HR 0.35; $p < 0.0001$) [Lederman 2012]. Bij patiënten met een BRCA mutatie (germline of somatisch) was het voordeel groter met een PFS 11.2 vs 4.3 maanden (HR 0.18; $p < 0.0001$). In de SOLO2 studie met alleen patiënten met een BRCA mutatie was de PFS significant langer in de olaparib groep ten opzichte van de placebo groep: 19.1 m vs 5.5 maanden (HR 0.30, $p < 0.0001$) [Pujade-Lauraine 2017].

In de NOVA studie hadden patiënten met een germline BRCA mutatie ook het grootste voordeel met behandeling met niraparib, PFS was 21.0 in de groep met niraparib vs. 5.5 maanden (HR: 0.27 (95%CI 0.17-0.41)). In het non-gBRCA cohort was er ook een voordeel in mediane PFS gevonden, namelijk 9.3 vs 3.9 maanden; HR, 0.45 (95%CI 0.34-0.61); $p < 0.001$). In de non-gBRCA HRD-positieve subgroep (MyChoice HRD

deficiency test) was er ook een statistisch en klinisch significant voordeel, met een PFS van 12.9 vs 3.8 maanden (HR: 0.38 (95%CI 0.24-0.59)), die niet alleen verklaard kon worden door somatische BRCA mutaties; deze patiënten hadden een PFS van 20.9 vs 11.0 maanden (HR: 0.27 (95%CI 0.08-0.90); $p=0.02$): patiënten met een wild-type BRCA hadden een PFS van 9,3 vs 3,7 maanden (HR: 0.38 (95% CI 0,23-0,63); $P<0,001$). Verrassend was dat er ook een PFS-voordeel op trad in de non-gBRCA HRD-negatieve subgroep, met een PFS van 6,9 vs 3,8 maanden (HR: 0,58 (95%CI 0,36-0,92); $p=0,02$). In de NOVA-studie werd aldus een voordeel voor niraparib onderhoudsbehandeling gezien ongeacht BRCA-status en ongeacht de uitkomsten van de gebruikte HRD-test [Mirza 2017].

De ARIEL 3-studie vertoonde consistente uitkomsten met de andere studies. In de patiënten met een BRCA-mutatie was de PFS 16,6 maanden in de rucaparib groep en 5,4 maanden in de placebo-groep (HR:0,23; $p<0,0001$). Bij patiënten met een HRD deficiëntie met of zonder BRCA-mutatie (o.b.v. hoge LOH) was de mediane PFS 13,6 in de rucaparib vs 5,4 maanden in de placebo-groep (HR:0,32; $p<0,0001$). Overall was de mediane PFS in de gehele groep 10,8 in de rucaparib versus 5,4 maanden in de placebo-groep (HR 0,36; $p<0,0001$). De mediane PFS2, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot ziekteprogressie op de daaropvolgende lijn van therapie was beter met rucaparib (21,1 maanden vs 16,5 maanden, HR 0,62 ($P=.0001$)). De mediane tijd tot start van de volgende therapie was 12,5 vs 7,4 maanden met placebo (HR 0,43; $P<.0001$). Met niraparib was de PFS2 25,8 vs 19,5 maanden (HR 0,48 ; $p=0,006$) in de BRCA-groep, en 18,6 versus 15,6 maanden (HR 0,69; $p=0,03$) in de non gBRCA-groep [Coleman 2017].

In de NORA studie werd een verschil in PFS gezien van 18.3 mnd versus 5.4 mnd (HR 0.32, 95% BI 0.23-0.45, $p < 0.01$). Het verschil in PFS was onafhankelijk van gBRCA mutatie status (PFS BRCA mutatie draagsters NR vs 5.5mnd, HR 0.22 (95% BI 0.12-0.39), PFS geen BRCA mutatie 11.7 mnd vs 3.9 mnd (HR 0.40, 95% BI 0.26-0.61) [Wu 2021].

Algehele overleving

De SOLO2-studie, (PAPRI bij patiënten met een BRCA-mutatie en een platinum gevoelig recidief), heeft ook data gepubliceerd ten aanzien van de algehele overleving. [De\[IB1\]](#) mediane OS was 51.7 maanden (95% CI 41.5–59.1) met olaparib en 38.8 maanden (31.4–48.6) in de controlegroep (HR 0.74 [95% CI 0.54–1.00]; $p=0.054$), terwijl 38% van de patiënten in de controle groep in latere lijn alsnog een PARP remmer kreeg (unadjusted)[Poveda et al, 2021]. Overigens zijn er 6 overlijdens in de groep met olaparib ($n=196$) geconstateerd ten gevolge van MDS/ AML in de SOLO2 en 1 in de NORA studie [Poveda 2021, Wu 2021].

Ondanks dat de algehele overleving niet statistisch significant verschillend was tussen de groepen, lijken de patiënten met een BRCA-mutatie en platinum sensitief recidief ovariumcarcinoom met olaparib onderhoudsbehandeling een betere algehele overleving te hebben dan de patiënten zonder olaparib. Er zijn nog geen OS data beschikbaar van de NOVA studie, ARIEL-3 en NORA studie.

Toxiciteit

In de NOVA studie werd er meer toxiciteit gerapporteerd in de niraparib-groep vergeleken met de placebo, trombocytopenie 61,3% vs 5,6%; anemie 50,1% vs 6,7%; neutropenie 30,2% vs 6,1%. Ook graad 3/4 toxiciteit kwam vaker voor bij de niraparib-groep; 74,1% vs 22,9% [Mirza 2016]. Ook in de SOLO2-studie werd er meer toxiciteit gezien in de olaparib-groep: Anemie 19% vs 2%, vermoeidheid 4% vs 2%, neutropenie 5% vs 4%,

ernstige bijwerkingen 18% vs 8% [[Pujade-Lauraine 2017]. De Study19 liet een hogere percentage toxiciteit zien in de olaparib-groep: vermoeidheid 8% vs 3%, Anemie 6% vs 1%, ernstige bijwerkingen 22% vs 9% [Ledermann 2012]. In de Ariel 3-studie werden er meer behandelinggerelateerde graad 3 of hoger events genoteerd in de rucaparib-groep dan in de placebo-groep (56% vs 15%)[Coleman 2017]. In de NORA studie hadden meer patiënten tenminste 3 behandelingsgerelateerde AE's (50,8% vs 19,3%) [Wu 2021].

De meest voorkomende bijwerkingen van deze drie PARP-remmers zijn: misselijkheid, vermoeidheid, asthenie, braken, anemie, buikpijn, verminderde smaak, diarree, verminderde eetlust, trombocytopenie en verhoging van de creatininespiegel. De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig (CTCAE-graad 1-2). Graad 3/4 toxiciteit komt veelvuldig voor (35% voor olaparib, 54% voor rucaparib en 74% bij niraparib) en betreft vooral vermoeidheid, hematologische toxiciteit (anemie, trombopenie, neutropenie) en misselijkheid en diarree. Voor niraparib wordt tegenwoordig een lagere startdosis geadviseerd indien gewicht <77kg en baseline trombocyten <200. Bij rucaparib komt ook verhoging van ALAT (10%) en koorts voor. Bij niraparib wordt ook vaker hypertensie, tachycardie en palpaties gemeld [Moore 2018]. Een weinig voorkomende maar ernstige bijwerking is het optreden van een MDS (1-2%), dit lijkt een klasse gerelateerde bijwerking te betreffen [Mirza 2016].

Dosis reducties komen veelvuldig voor: in 2/3 van de patiënten met niraparib was een dosisreductie geïndiceerd o.b.v. adverse events; met rucaparib was dat 55% en voor olaparib 28% [Berek 2018].

Kwaliteit van leven

[IB1] Van de NOVA-studie is de QOL apart gerapporteerd, gemeten via de Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Symptoms Index (FOSI) en European QOL five-dimension five-level questionnaire (EQ-5D-5L) scores. Patiënten die werden behandeld met niraparib behielden hun kwaliteit van leven [Oza 2018]. In de SOLO2-studie werd eveneens geen verschil in kwaliteit van leven gezien tussen patiënten met olaparib of placebobehandeling [Pujade-Lauraine, 2017]. Ook in ARIEL 3 zag men geen significant verschil in verslechtering van de FOSI-18 DRS-P tussen de rucaparib- en placebo-groep, maar de PRO worden nog separaat gerapporteerd [Coleman, 2017].

Respons

In Study 19 had 12% met meetbare ziekte bij baseline een respons op olaparib, en slechts 4% op placebo [Ledermann, 2012]. Bij patiënten met meetbare ziekte bij baseline werd in de ARIEL3-studie in 18% een complete response(CR) met rucaparib gezien in de BRCA-mutante-groep, in 12% in de HRD groep en in 7% in de intentie to-treat populatie. Er trad in 2% een CR op in de placebo-groep; dit was in de intentie to treat populatie [Coleman 2017].

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten progressievrije overleving, algehele overleving, toxiciteit, respons en kwaliteit van leven is met 1 niveau verlaagd tot matig vanwege indirectheid (verschillende patiëntenpopulaties, wel of geen BRCA-mutatie gegevens bekend).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Welke waarde hebben PARP remmers als onderhoudsbehandeling bij de behandeling van patiënten met een recidief ovariumcarcinoom?

PICO

P: vrouwen met platinum sensitief recidief ovariumcarcinoom die niet eerder PARP remmers hebben gehad

I: (onderhouds)behandeling met PARP remmers

C: placebo

O: overall overleving, progressie-vrije overleving, toxiciteit, kwaliteit van leven, respons

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte overleving en progressievrije overleving, en PFS2 (gedefinieerd als tijd van randomisatie tot tweede objectieve ziekteprogressie of overlijden) voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten en toxiciteit en respons voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via Pubmed), Embase en Cochrane Library is 1 december 2022 met relevante zoektermen gezocht. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 650 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: recidief ovariumcarcinoom, platinumgevoelig, RCT wel of geen onderhoudsbehandeling met PARP remmers. Op basis van titel en abstract en methodologie werden in eerste instantie 21 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 9 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 12 studies definitief geselecteerd. Deze 12 studies gaan over 5 RTC's die na lezen van artikel geïnccludeerd in de literatuur analyse.

Resultaten

Vijf RCT's zijn opgenomen in de literatuuranalyse. Retrospectieve studies en kleinere fase I-II studies werden niet meegenomen gezien het bestaan van RCT's. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten van deze 5 RCT's zijn opgenomen in de evidencetabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk-of-bias) is opgenomen in de risk-of-bias-tabel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 24-05-2023

Laatst geautoriseerd : 24-05-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Berek, J. S., Matulonis, U. A., Peen, U., Ghatage, P., Mahner, S., Redondo, A., Mirza, M. R. (2018). Safety and dose modification for patients receiving niraparib. Ann Oncol, 29(8), 1784-1792. doi:10.1093/annonc/mdy181

2 - Coleman, R. L., Oza, A. M., Lorusso, D., Aghajanian, C., Oaknin, A., Dean, A., investigators, Ariel. (2017). Rucaparib

- maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 390(10106), 1949-1961. doi:10.1016/S0140-6736(17)32440-6
- 3 - Friedlander, M., GebSKI, V., Gibbs, E., Davies, L., Bloomfield, R., Hilpert, F., Pujade-Lauraine, E. (2018). Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*, 19(8), 1126-1134. doi:10.1016/S1470-2045(18)30343-7
- 4 - Ledermann, J. A., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., Matulonis, U. (2016). Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 17(11), 1579-1589. doi:10.1016/S1470-2045(16)30376-X
- 5 - Ledermann, J., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., Matulonis, U. (2014). Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 15(8), 852-861. doi:10.1016/S1470-2045(14)70228-1
- 6 - Ledermann, J., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., Matulonis, U. (2012). Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*, 366(15), 1382-1392. doi:10.1056/NEJMoa1105535
- 7 - Mirza, M. R., Monk, B. J., Herrstedt, J., Oza, A. M., Mahner, S., Redondo, A., Investigators, Engot-Ov Nova. (2016). Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 375(22), 2154-2164. doi:10.1056/NEJMoa1611310
- 8 - Moore, K. N., Mirza, M. R., & Matulonis, U. A. (2018). The poly (ADP ribose) polymerase inhibitor niraparib: Management of toxicities. *Gynecol Oncol*, 149(1), 214-220. doi:10.1016/j.ygyno.2018.01.011
- 9 - Oza, A. M., Matulonis, U. A., Malander, S., Hudgens, S., Sehouli, J., Del Campo, J. M., Mirza, M. R. (2018). Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 19(8), 1117-1125. doi:10.1016/S1470-2045(18)30333-4
- 10 - Poveda A, Floquet A, Ledermann JA et al (2021) Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*;22(5):620-631. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00073-5. Epub 2021 Mar 18.
- 11 - Pujade-Lauraine, E., Ledermann, J. A., Selle, F., GebSKI, V., Penson, R. T., Oza, A. M., investigators, S. OLO2/ENGOT-Ov21. (2017). Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 18(9), 1274-1284. doi:10.1016/S1470-2045(17)30469-2
- 12 - Schettini F, Giudici F, Bernocchi O et al (2021). Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in solid tumours: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 149:134-152. doi: 10.1016/j.ejca.2021.02.035. Epub 2021 Apr 13.
- 13 - Wu XH, Zhu JQ, Yin RT, Yang JX et al (2021). Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol*, 32:512-521.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Verpleegkundige en ondersteunende zorg

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van verpleegkundige en ondersteunende zorg bij epitheliaal ovariumcarcinoom?

Aanbeveling

Verpleegkundige en ondersteunende zorg wordt beschreven in "Onderbouwing".
Specifieke aspecten van de waarde van structurele begeleiding wordt behandeld in een submodule.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Inschakelen van psychosociale hulpverlener (oncologisch of sociaal verpleegkundige, maatschappelijk werker, seksuoloog of psycholoog) kan zinvol of zelfs aangewezen zijn. Er zijn in de literatuur beperkte aanwijzingen dat structurele begeleiding leidt tot een verbetering van de kwaliteit van leven. De literatuur is hier echter niet eenduidig in, zoals beschreven in het evidencebased gedeelte van de richtlijn: waarde structurele begeleiding.

Ook dieetmaatregelen in het algemeen en adequate peri-operatieve voeding in het bijzonder kunnen een bijdrage leveren aan de kwaliteit van leven.

Wijs de patienten ook op de mogelijkheid van lotgenotencontact en de patienten vereniging stichting Olijf.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Waarde structurele begeleiding

Uitgangsvraag

Leidt structurele begeleiding door een gespecialiseerde psychosociale hulpverlener (seksuoloog, maatschappelijk werker, psycholoog, verpleegkundig specialist oncologie, geestelijk verzorger) tot een verbeterde kwaliteit van leven bij patiënten tijdens en na de behandeling?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat zorg en behandeling gericht op psychosociale klachten zoals angst, depressie misselijkheid en braken een bijdrage kan leveren aan de kwaliteit van leven van de patiënten.

Het verdient aanbeveling om tijdens de behandeling van het ovariumcarcinoom de patiënten op de hoogte te stellen van de mogelijkheid tot psychosociale zorg.

Het verdient aanbeveling om tijdens de behandeling van het ovariumcarcinoom psychosociale begeleiding, indien gewenst, uit te laten voeren door een verpleegkundig specialist oncologie, psycholoog of een geestelijk verzorger.

Overwegingen

Structurele begeleiding door een gespecialiseerde psychosociale hulpverlener is niet onderzocht voor ovariumpatiënten.

De vraag of structurele begeleiding door een gespecialiseerde psychosociale hulpverlener (seksuoloog, maatschappelijk werker, psycholoog, verpleegkundig specialist oncologie, geestelijk verzorger) leidt tot een verbeterde kwaliteit van leven bij patiënten tijdens en na de behandeling kan op grond van de literatuur niet duidelijk worden beantwoord.

Er zijn wel aanwijzingen dat structurele begeleiding tot een verbeterde kwaliteit van leven bij patiënten met kanker kan leiden. Dit geldt in het bijzonder voor de rol van de psycholoog, de verpleegkundig specialist en de geestelijk verzorger. Er zijn geen studies gevonden waarin de rol van de seksuoloog en de maatschappelijk werker zijn beschreven.

Wat betreft de generaliseerbaarheid van de onderzoeksresultaten kan verondersteld worden dat effecten van interventies die bijwerkingen van chemotherapie betreffen ook positief zullen zijn bij patiënten met ovariumcarcinoom. De resultaten m.b.t. angst en depressie die vooral bij borstkankerpatiënten en bij kankerpatiënten in een verder gevormd stadium van kanker zijn aangetoond zijn, voor zover ze effectief zijn, mogelijk ook effectief bij ovariumcarcinoom patiënten.

Gezien het feit dat de gebruikte onderzoeksresultaten niet specifiek betrekking hebben op de doelgroep, moet het niveau van de bewijskracht geschat worden op niveau 4.

Onderbouwing

Conclusies

Angst en depressie

De werkgroep is van mening dat angst kan verminderen door ontspanningsoefeningen als monobehandeling of gecombineerd met geleide fantasie oefeningen.

Psychoeducatie gericht op het verminderen van depressie kan zinvol zijn

Niveau 4: D Mening van de werkgroep op basis van Devine 1995 [5](#)), Arving 2007 [4](#)), Uitterhoeve 2004 [6](#))

Misselijkheid en braken

De werkgroep is van mening dat misselijkheid en braken als bijwerking van de behandeling met chemotherapie, kunnen verminderen door verschillende vormen van behandeling zoals ontspanningsoefeningen, systematische desensitisatie en geleide fantasie oefeningen ter aanvulling van de toepassing van de gebruikelijke anti-emetica.

Deze interventies lijken meer effectief te zijn in latere kuurcycli. Vooral ten aanzien van misselijkheid zijn betere effecten van interventies gezien in kuren 4 en 5. Er kan niet worden vastgesteld welke van de verschillende interventies het meest effectief is. Er is niet duidelijk naar voren gekomen welke discipline deze interventies het beste kan toepassen.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep op basis van Devine 1995 [5](#))

Stemming

De werkgroep is van mening dat psycho-educatie en /of cognitieve therapie overwogen kan worden ter vermindering van depressieve gevoelens bij patiënten in zowel een vergevorderd stadium van kanker als in de diagnostische fase.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep op basis van Arving 2007 [4](#)), Devine 1995 [5](#)), Uitterhoeve 2004 [6](#))

Coping

De werkgroep is van mening dat interventies gericht op het aanleren van een andere copingstijl zoals psycho-educatie, systematische desensitisatie, geleide fantasie oefeningen, het aanleren van ontspanningsoefeningen tot een betere kwaliteit van leven zouden kunnen leiden. Er zijn aanwijzingen dat counseling gericht op coping bij terminale patiënten kan bijdragen aan een betere kwaliteit van leven

Niveau 4: D Mening van de werkgroep op basis van Arving 2007 [4](#)), Devine 1995 [5](#)), Uitterhoeve 2004 [6](#))

Seksualiteit

De werkgroep is van mening dat cognitieve therapie door een psycholoog en psycho-educatie door een verpleegkundig specialist tot een verbetering in het seksuele functioneren zouden kunnen leiden. Er zijn aanwijzingen dat deze specifieke problematiek wordt onderbelicht en veel meer aandacht nodig heeft.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep op basis van Maughan 2001 [7](#))

Samenvatting literatuur

Inleiding

De diagnose kanker en de behandeling heeft niet alleen gevolgen voor het lichamelijk functioneren.

Psychische problemen kunnen zich op verschillende momenten tijdens de ziekte meer of minder voordoen.

Vrouwen die worden geconfronteerd met ovariumcarcinoom zijn vaak al in een verder gevorderd stadium van de ziekte. Op het moment dat de diagnose pas bekend is kunnen gevoelens van angst, depressie en hevige emoties op de voorgrond komen te staan. Lichamelijke problemen treden vooral in sterke mate op tijdens

behandeling, zoals tijdens de behandeling met chemotherapie en in de terminale fase van de ziekte [Haes de 2001 (1)]. Er zijn aanwijzingen dat kanker gepaard gaat met een verminderde kwaliteit van leven bij diagnosestelling en tijdens de behandeling, maar dat er daarna weinig verslechtering wordt gerapporteerd [Edlinger 1998 (2)]. Een verklaring hiervoor is het fenomeen "response-shift", dat wil zeggen dat patiënten hun referentiekader van 'goede' kwaliteit van leven bijstellen. Onderzoek naar kwaliteit van leven specifiek bij vrouwen met ovariumcarcinoom laat zien dat 33 % van de patiënten last heeft van angst en depressie [Kornblith 1995 (3)]. Terwijl een verminderde fysieke conditie vaak invloed heeft op het psychische welzijn.

Veel studies over kanker maken gebruik van ziektespecifieke meetinstrumenten. Binnen de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) is de EORTC-QLQ-C30 ontwikkeld. Naast dit kwaliteit-van-leven meetinstrument zijn er modules ontworpen voor verschillende typen kanker zoals de EORTC OV28 die specifiek is voor ovariumcarcinoom. In de onderzochte literatuur wordt weinig melding gemaakt van deze meetinstrumenten.

Er zijn geen studies die het effect van interventies hebben geanalyseerd voor alleen ovariumcarcinoom patiënten. Er zijn verschillende studies gedaan naar de effecten van psychosociale interventies bij borstkankerpatiënten en bij heterogene groepen kankerpatiënten. Deze studies betroffen vooral interventies gericht op symptoommanagement.

De uitkomstmaten variëren per onderzoek en betreffen:

1. Kwaliteit van Leven
2. Angst
3. Depressie
4. Stemming
5. Misselijkheid en braken
6. Pijn
7. Coping
8. Kennis

Samenvatting van de literatuur

Arving (2007 (4)) deed een randomized controled trial bij borstkanker patiënten.

Uitgangsvragen: Zijn er verschillen in kwaliteit van leven, angst, depressie en posttraumatische stress tussen patiënten die begeleid worden door een verpleegkundige of psycholoog en patiënten die standaard zorg krijgen en zijn er verschillen wat betreft het gebruik van algemeen verkrijgbare psychosociale zorg?

Resultaten: De interventiegroepen verbeterden meer dan de controlegroep met betrekking tot slapen en financiële zorgen. Patiënten in de interventiegroepen hadden minder last van indringende gedachten. De interventiegroepen deden minder vaak een beroep op andere psychosociale hulpverlening. Borstkanker patiënten lijken behoefte te hebben aan psychosociale ondersteuning. Begeleiding door een getrainde oncologieverpleegkundige of psycholoog zou in deze behoefte kunnen voorzien. Over het algemeen zijn de effecten van begeleiding beperkt.

Beperkingen studie: voor inclusie geen screening op psychische problemen, onvoldoende power, niet goed gerandomiseerd. Patiënten uit controle groep ontvingen gedeeltelijk ook ondersteunende zorg, hierdoor

ontstaat verwarring over de resultaten.

Devine [1995 (5)] heeft een meta-analyse uitgevoerd met als doel stabiele en interpreteerbare voorspellingen van effecten van psychosociale hulpverlening aan kanker patiënten te verzamelen. De onderzoeken (n=116) beschrijven de effecten van psychosociale zorg aan volwassen patiënten met kanker. De interventies zijn gericht op psychisch en lichamelijk welbevinden en kennis. Afhankelijke variabelen zijn: angst, depressie, stemming, misselijkheid, braken, pijn en kennis.

In de studies zijn diverse interventies, (psycho) educatie, counseling, (cognitieve) gedragstherapie, ontspanningsoefeningen, hypnotherapie, imaginaire stimulatie, hetzij als mono therapie hetzij gecombineerd, vergeleken met standaardzorg. De effecten van verschillende vormen psycho-educatie lijken een positief effect te geven op angst en depressie. Misselijkheid en braken bij chemotherapie zouden verminderen door ontspanningsoefeningen al dan niet gecombineerd met imaginaire stimulatie en systematische desensitisatie. Positieve effecten zijn vaker waargenomen bij kuren 4/ 5 dan bij de eerste cycli. Over het algemeen is niet gekeken naar de kwaliteit van leven.

Maughan [2001 (5)] beschrijft een randomized controlled trial. De onderzoekspopulatie: vrouwen (n=36) die op de wachtlijst staan voor radicale bekkenchirurgie bij gynaecologische kanker. Doel van de studie is:

- Inzicht te krijgen in aanpassing van patiënten na een grote operatie in het kleine bekken op psychische, sociale en seksuele aspecten.
- Te onderzoeken wat de invloed van een interventie door een verpleegkundig specialist is op psychisch, sociaal en seksueel "herstel" na gynaecologische kanker.
- De beleving van vrouwen die zijn geconfronteerd met gynaecologische kanker te kennen
Vrouwen in de interventiegroep worden begeleid door een verpleegkundig specialist, de vorm waarin de begeleiding is gegeven wordt niet nader omschreven.

Resultaten: in de interventie groep is een positief effect met betrekking tot emotioneel, cognitief en sociaal functioneren en een beter seksueel functioneren. De verschillen zijn echter niet statistisch significant. De global health status verbeterde wel statistisch significant evenals een sneller herstel van de seksuele activiteiten en er zijn minder slaapstoornissen. Beperkingen van de studie: steekproef is klein, er is vooral gekeken naar de gevolgen voor de seksualiteit. De onderzoeker voerde de interventie uit.

Uitterhoeve [2004 (6)] heeft een review vericht op 'De effectiviteit van psychosociale interventies bij patiënten met een gevorderd stadium van kanker op de kwaliteit van leven'. In dit review worden dertien gerandomiseerde klinische trials beschreven waarvan in acht studies alleen vrouwen betrokken waren. Uit analyse van de resultaten van de trials blijkt er in dat in bijna alle gevallen (n=12) sprake is van een positief effect van psychosociale interventies op één of meerdere aspecten van de kwaliteit van leven. Dit betreft afname van angst, depressie en gevoelens van bedroefdheid.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de

Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Haes de JCJM et al.. Psychologische patientenzorg in de oncologie: Handboek voor de professional. Assen: Koninklijke Van Gorcom BV, 2001
- 2 - Edlinger M et al. Kwaliteit van leven in het Nationaal Kompas Volksgezondheid: Een ziektespecifieke benadering. Tijdschrift Voor Sociale Geneeskunde 1998; 76:211-219.
- 3 - Kornblith AB et al. Quality of Life of Women with Ovarian Cancer. Gynecologic Oncology 1995; 59:231-242.
- 4 - Arving C et al. Individual psychosocial support for breast cancer patients: a randomized study of nurse versus psychologist interventions and standard care. Cancer Nurs 2007; 30(3):E10-E19.
- 5 - Devine EC, Westlake SK. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. Oncol Nurs Forum 1995; 22(9):1369-1381
- 6 - Uitterhoeve RJ, Vernooy M, Litjens M, Potting K, Bensing J, De Mulder P et al. Psychosocial interventions for patients with advanced cancer - a systematic review of the literature. Br J Cancer 2004; 91(6):1050-1062.
- 7 - Maughan K, Clarke C. The effect of a clinical nurse specialist in gynaecological oncology on quality of life and sexuality. J Clin Nurs 2001; 10(2):221-229.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Communicatie en voorlichting

Uitgangsvraag

Waar dient de communicatie en voorlichting bij epitheliaal ovariumcarcinoom uit te bestaan?

Aanbeveling

Communicatie en voorlichting bij epitheliaal ovariumcarcinoom wordt besproken bij "Onderbouwing".

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Communicatie

Met patiënte:

- heeft patiënte de informatie begrepen
- is er voldoende bedenktijd tussen diagnostiek en therapie
- is patiënte actief betrokken bij de besluitvorming

Met huisarts:

- terugkoppeling naar huisarts over bevindingen, voorgenomen behandeling en behandelingsresultaat.

Voorlichting

Patiënte wordt voorgelicht over de aard en doel van de voorgestelde onderzoeken. Indien voorhanden wordt schriftelijk voorlichtingsmateriaal over onderzoeken en de voorgenomen behandeling meegegeven. Specifiek voor ovariumcarcinoom is een folder van KWF kankerbestrijding beschikbaar.

Indien er verdenking bestaat op een ovariumcarcinoom moet patiënte geïnformeerd worden over de mogelijkheid van een kwaadaardige aandoening. Wanneer bij de operatie kwaadaardigheid is vastgesteld zal in principe de eierstokken/eileiders, baarmoeder, vetschort, zo nodig lymfklieren, een aantal buikvliesbiopten en eventuele elders aangetroffen tumorlaesies worden verwijderd (zo nodig darmchirurgie met kans op stoma).

De gevolgen van de behandeling, psychologische aspecten, eventuele infertiliteit evenals het bespreekbaar maken van de seksualiteit, verwerking, zullen voldoende aandacht moeten krijgen. Bij voorkeur zal ook schriftelijke informatie worden meegegeven. Echter de complexiteit van de presentatie zal zich niet altijd eenvoudig in simpele bewoordingen schriftelijk laten samenvatten. Een goede mondelinge voorlichting zal deze gebreken kunnen ondervangen.

Folders van KWF kankerbestrijding: ovariumcarcinoom, chemotherapie, leven met kanker, wetenschappelijk onderzoek, vermoeidheid bij kanker en voeding bij kanker en, zo nodig, over erfelijkheid.

Voordat een behandeling aanvangt zal (wettelijk voorgeschreven) een voorlichtend gesprek met patiënte

(liefst in bijzijn van familie) moeten plaatsvinden om de diagnose, de behandeling, de te verwachte resultaten en de gevolgen (inclusief de risico's en eventuele bijwerkingen) te bespreken. Daarbij wordt uiteraard rekening gehouden met de wensen van de patiënte. De nodige informatie over eventuele trials zal worden verstrekt. Ook planning en eventuele wachttijd dienen aan de orde te komen. Indien er een verdenking bestaat op een erfelijke vorm van ovariumcarcinoom wordt verwezen naar de richtlijn erfelijk ovariumcarcinoom.

Wijs patiënte ook op de mogelijkheid van lotgenotencontact en de patiëntenvereniging stichting OLIJF.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Organisatie van zorg

Uitgangsvraag

- Leidt concentratie en/ of specialisatie tot verbeterde zorg bij de behandeling van patiënten met ovariumcarcinoom?
- Zijn operateur en locatie (aard ziekenhuis) medebepalend voor de prognose van een patiënt met een vroeg en/of gevorderd stadium ovariumcarcinoom?
- Zijn ervaring van medisch oncoloog en locatie (aard ziekenhuis) medebepalend in de prognose van een patiënt met ovariumcarcinoom?
- Leidt structureel regionaal overleg tot een verbeterde prognose voor de patiënt?

Aanbeveling

Indien bij een patiënte het vermoeden op een ovariumcarcinoom bestaat dient de operatie uitgevoerd te worden door een gynaecologisch oncoloog en/ of in een gespecialiseerd ziekenhuis.

Hoewel het niet is aangetoond dat structureel regionaal overleg leidt tot een verbeterde prognose voor de patiënt, is de werkgroep van mening dat ieder ziekenhuis dient te functioneren binnen een regionaal samenwerkingsverband met een regulier multidisciplinair oncologisch overleg.

Overwegingen

Bij het vroeg stadium EOC is geen directe relatie gevonden tussen overleving en specialisatie van de gynaecoloog en/of ziekenhuis. Daarbij moet echter worden opgemerkt dat in de meeste studies de patiënten adjuvante chemotherapie hebben gehad. In Nederland zal, conform de richtlijn, na adequate stadiering geen adjuvante chemotherapie volgen. In die situatie is een complete stadiering uitermate belangrijk omdat dit zal resulteren in de detectie van occulte metastasen bij een grote percentage patiënten met dientengevolge stadium migratie en alsnog chemotherapie met een bijbehorende verbeterde prognose.

Uit de beschikbare data kan nog geen conclusie worden getrokken ten aanzien van de invloed van specialisatie en/of plaats overige behandelingen en diagnostiek, zoals de (aanvullende) behandeling met chemotherapie en de pathologie beoordeling. Indien verwijzing naar een centrum plaatsvindt, zullen deze aspecten echter wél mogelijk mede van invloed kunnen zijn.

Onderbouwing

Conclusies

Het is aannemelijk dat patiënten met een gevorderd ovariumcarcinoom die behandeld worden in een gespecialiseerd ziekenhuis een verbeterde overleving hebben.

Niveau 2: B Wolfe 1997 (17), Tingulstad 2003 (1), Paulsen 2006 (10), Oberaigner 2006 (16), Vernooij 2008 (7)

Het is aannemelijk dat patiënten met een gevorderd EOC die geopereerd worden door een gynaecologisch oncoloog een verbeterde overleving hebben dan wanneer ze geopereerd worden door een algemeen gynaecoloog.

Niveau 2: B Junor 1999 (9), Paulsen 2006 (10), Engelen 2006 (8), Chan 2007 (5)

Er zijn aanwijzingen dat het aantal medisch oncologen per ziekenhuis van invloed is op de prognose van patiënten met een gevorderd EOC

Niveau 3: C Vernooij 2008 (17)

Ieder ziekenhuis dient te functioneren binnen een regionaal samenwerkingsverband met een regulier multidisciplinair oncologisch overleg.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Samenvatting literatuur

Inleiding

Iedere stadiërings-, interval- en debulkings operaties vindt plaats in samenwerking met een gynaecologisch oncoloog en bij voorkeur alleen in ziekenhuizen met voldoende expertise en intensive care mogelijkheden. Een andere mogelijkheid is patiënte door te verwijzen naar een tertiair centrum. Op basis van de literatuur is het aannemelijk dat zowel het volume aan patiënten met een gevorderd ovariumcarcinoom als de expertise van de gynaecoloog van invloed is op de overleving. Er is beperkte evidence dat het aantal medisch oncologen per ziekenhuis van invloed is op de prognose.

Bij de behandeling van het ovariumcarcinoom geldt het bereiken van een optimale chirurgische debulking nog steeds als een belangrijk prognostische factor voor de overleving. In Nederland worden vrouwen met verdenking op een maligniteit uitgaande van het ovarium over het algemeen geopereerd in het ziekenhuis waar de diagnose is gesteld en worden ze facultatief verwezen naar een centrum voor operatieve behandeling. Dit in tegenstelling tot de behandeling van enkele andere solide tumoren waarbij de positieve relatie tussen volume en uitkomst geleid heeft tot centralisatie van behandeling.

Of er bij de behandeling van het ovariumcarcinoom er eveneens een relatie bestaat tussen volume en subspecialisatie van de behandelaar en uitkomst is onderwerp van menig studie geweest. In Nederland is binnen de gynaecologie sprake van een driedeling voor wat betreft specialisatie van gynaecoloog. Algemeen gynaecologen zijn werkzaam in perifere (niet opleidings) ziekenhuizen, gynaecologen met oncologisch aandachtsgebied (GOA's) zijn werkzaam in perifere (opleidings) ziekenhuizen, terwijl gynaecologisch oncologen werkzaam zijn in oncologische/academische (opleidings) centra. De Nederlandse situatie kenmerkt zich verder door andere bijzondere aspecten zoals de consulentenfunctie, het mee-opereren op locatie (haalbaar door korte afstanden), maar ook door de aanwezigheid van medisch oncologen in alle ziekenhuizen. In de beschouwing van de data uit de literatuur dienen bovenstaande elementen meegenomen te worden.

Samenvatting van de literatuur

De studies vergelijken binnen een cohort patiënten met EOC (epitheliaal ovariumcarcinoom) het effect van de specialisatie van de gynaecoloog en/of ziekenhuis op de prognose van EOC. Er zijn geen studies gevonden waarin specifiek is gekeken naar de invloed van de specialisatie van de medisch oncoloog of naar het effect van het regionaal multidisciplinair bespreken van patiënten. Vrijwel alle studies betreffen retrospectieve cohort studies. Er is één case control studie [Tingulstad 2003 (1)]. Er zijn twee systematische reviews gepubliceerd [Giede 2005 (2) en Vernooij 2007 (3)] welke dus alleen zijn gebaseerd op bovengenoemde retrospectieve cohortstudies. Omdat om ethische en praktische redenen een prospectief gecontroleerde studie niet verricht

zal worden, is bewijsniveau B de maximaal haalbare classificatie.

De in de studies gehanteerde definities van specialisatie van gynaecoloog, aard en volume van het ziekenhuis verschillen waardoor onderlinge vergelijking bemoeilijkt wordt.

In drie studies wordt alleen gesproken van betrokkenheid van een gynaecologisch oncoloog [Carney 2002 (4), Chan 2007 (5), Earle 2006 (6)], en is dus bij de beoordeling van het effect van de specialisatie van de gynaecoloog op de prognose niet specifiek gekeken naar de daadwerkelijke operateur. Omdat de lokale organisatie van de gezondheidszorg bij beantwoording van deze vraag meespeelt worden studies met Nederlandse data voor het beantwoorden van bovenstaande vragen van groter belang geacht. Indien gekeken wordt naar gepubliceerde data is dit van toepassing op twee cohort studie [Vernooij 2008 (7) en Engelen 2006 (8)]. In de eerste studie is in een groot Nederlands cohort gekeken naar het effect van ziekenhuis op de totale overleving terwijl in de tweede studie voor het effect op de totale overleving zowel naar de specialisatie van de gynaecoloog als naar het type ziekenhuis werd gekeken maar slechts in één regio. Recente data die de volledige Nederlandse situatie weergeven, zowel voor type ziekenhuis als specialisatie van de gynaecoloog zijn wel beschikbaar maar niet gepubliceerd en daarom nog niet meegenomen in de resultaat tabellen.

Alle artikelen zijn samengevat in evidencetabellen. Deze tonen het effect van de gynaecoloog op de totale overleving. Dit effect werd op twee verschillende manieren beoordeeld: wel of niet erkend als subspecialist en/of het aantal ingrepen per jaar per gynaecoloog.

Voor wat betreft de erkenning als subspecialist vonden twee studies een positief effect op de overleving [Engelen 2006 (8) en Chan 2007 (5)]. In drie studies werd het positieve effect alleen gezien bij gevorderde ziekte [Junor 1999 (9), Carney 2002 (4) en Paulsen 2006 (10)]. In drie studies werd in alle subanalyses geen positief effect waargenomen [Shylasree 2006 (11), Vernooij 2008 (7); Grossi 2002 (12)]. Daarbij moet voor de studie van Grossi (2002 (12)) wel worden opgemerkt dat deze corrigeert voor uitkomst van de operatie terwijl dit nu juist een plausibele reden is dat er verschillen in overleving tussen behandelaars ontstaat. Door deze factor aan de multivariabele analyse toe te voegen leidt ten onrechte tot overcorrectie.

Voor wat betreft de invloed van het aantal ingrepen per gynaecoloog is het opvallend dat in de Nederlandse studie [Vernooij 2008 (7)] wel een significant verschil werd gevonden welk verschil dus niet bleek te zijn gerelateerd aan de erkenning als subspecialist. In een andere studie [Woodman 1997 (13)] werd geen significant verschil gevonden.

In Tabel 1 wordt het effect getoont van de gynaecoloog op de overall survival, waarbij echter het effect gemeten is ten opzichte van het een algemeen chirurg. Beide studies vinden een significant verschil in overleving ten gunste van de gynaecoloog. Deze situatie is in Nederland echter een vrijwel niet voorkomende situatie.

Tabel 1. Effect van gynaecoloog op totale overleving

artikel	stadium	leeftijd	Algemeen gynaecoloog versus chirurg surgeon HR (95%CI)	N	gynaecologisch oncoloog versus chirurg HR (95%CI)	N	Correctie voor	effect?
Earle, 2006	alle	≥65 jaar	0,86 (0,78-0,96)	1377	0,85 (0,76-0,95)	1017	leeftijd, stadium, comorbiditeit	nee
Elit, 2002	alle	alle	0,65 (0,53-0,79)	2061	0,7 (0,57-0,85)	909	leeftijd, metastasen, comorbiditeit	nee

Stadium = FIGO stadium

N=totale aantal

HR=hazard ratio

CI= confidence interval

Correctie voor = variabelen welke geïnccludeerd zijn in de multivariabele regressie analyse

Effect?= werd prognose beïnvloedt door specialisatie niveau of volume van de gynaecoloog (naar het oordeel van de auteurs)

In Tabel 2 wordt het effect van het ziekenhuis op de overleving getoond waarbij echter verschillende definities van gespecialiseerd ziekenhuis gehanteerd werden. Hoewel niet altijd expliciet gemeld zijn in deze analyses het effect van de medisch oncoloog meegenomen.

Tabel 2. Effect van ziekenhuis op totale overleving

article	stadium	leeftijd	N	Definitie van gespecialiseerd ziekenhuis	HR (95%CI)	Correctie voor	effect?
Wolfe, 1997	II-IV	alle	85	opleidings ziekenhuis	0,32 (0,15-0,66)	leeftijd, stadium, ondersteunend management, complicaties van chirurgie, zwangerschappen	ja
Stockton, 2000	alle	alle	989	ziekenhuis met radiotherapie en oncologie unit	0,85 (0,74-0,99)	leeftijd, stadium	ja
	alle	alle	475	hoog volume ziekenhuis (volume niet genoemd) met radiotherapie en oncologie unit	1,48 (0,79-2,74)	leeftijd, stadium	nee

	alle	alle	514	hoog volume ziekenhuis (volume niet genoemd) met radiotherapie en oncologie unit	1,03 (0,83-1,30)	leeftijd, stadium	nee
Elit, 2002	alle	≥18 jaar	3013	ziekenhuis met gynaecologisch oncoloog	0,91 (0,8-1,02)	leeftijd, metastatic status, comorbiditeit	nee
	alle	≥18 jaar	2363	ziekenhuis met intermediair volume (16-99 operaties/ jaar)	0,81 (0,7-0,94)	leeftijd, metastasen, comorbiditeit	ja
	alle	≥18 jaar	1972	ziekenhuis met hoog volume (>99 operaties/ jaar)	0,85 (0,72-1)	leeftijd, metastasen, comorbiditeit	ja
Tingulstad, 2003	stadium III+ IV, optimale debulking	leeftijd gematched, alle leeftijden	69	opleidings ziekenhuis	0,15 (0,1-0,5)	Volledigheid chemotherapie	ja
Paulsen, 2006	stadium IIIC	alle	198	opleidings ziekenhuis	0,55 (0,33-0,9)	leeftijd, graad, histologisch type, ascites, CA-125, performance status, ernstige comorbiditeit, residuale ziekte	ja
Oberaigner, 2006	alle	alle	911	hoog volume ziekenhuis (24-35 nieuwe patiënten/jaar)	0,79 (0,65-0,95)	leeftijd, histologische bevestiging, stadium, jaar van diagnose	ja
Vernooij, 2008 (2)	I-IIa	<50 jaar		Tertiair centrum met gynaecologisch oncoloog	exacte HR niet gegeven, niet significant	leeftijd	nee
	I-IIa	50-75 jaar		idem	0.58 (0.38-0.87)	leeftijd	ja
	I-IIa	>75 jaar		idem	0.57 (0.30-1.1)	leeftijd	ja

	IIb-IV	alle		idem	exacte HR niet gegeven, niet significant	leeftijd, stratificatie voor stadium	nee
Vernooij, 2008 (3)	alle	alle	1077	Tertiair centrum met gynaecologisch oncoloog		leeftijd, stadium	ja
Vernooij, 2008 (4)			1077	hoog volume ziekenhuis (>12 nieuwe patiënten/jaar)		leeftijd, stadium	
			1077	hoog volume oncologie afdeling		leeftijd, stadium	

Stadium= FIGO stadium

N=totale aantal

HR=hazard ratio

CI= confidence interval

Correctie voor = variabelen welke geïncludeerd zijn in de multivariabele regressie analyse

Effect?= werd prognose beïnvloedt door specialisatie niveau of volume van de gynaecoloog (naar het oordeel van de auteurs)?

In twee studie werd geen effect waargenomen indien gekeken werd naar volume [Stockton 2000 (14) en Elit 2002 (15)]. In één van deze studies werd echter wel een positief effect gezien van ziekenhuizen met een radiotherapie en oncologie-unit in vergelijking met ziekenhuizen zonder deze afdelingen. In de drie resterende studies waarbij wel een positief effect werd waargenomen betrof het twee studies met alleen gevorderde ziekte als inclusiecriteria [Tingulstad 2003 (1) en Paulsen 2006 (10)] en één studie waarbij alle stadia betrokken waren [Oberaigner 2006 (16), Vernooij 2008 (7)]. In de Nederlandse studie naar het effect van ziekenhuis specialisatie op overleving van ovariumcarcinoom patiënten werd het grootste effect gevonden in de groep patiënten met stadium I-IIb ziekte [Vernooij 2008 (7)].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Tingulstad S, Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2003 May;101(5 Pt 1):885-91.
- 2 - Giede KC, Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol.* 2005 Nov;99(2):447-61.

- 3 - Vernooij F (1), The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. Gynecol Oncol. 2007 Jun;105(3):801-12
- 4 - Carney ME, A population-based study of patterns of care for ovarian cancer: who is seen by a gynecologic oncologist and who is not? Gynecol Oncol. 2002 Jan;84(1):36-42.
- 5 - Chan JK, Munro EG, Cheung MK, Husain A, Teng NN, Berek JS, Osann K. Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients. Obstet Gynecol. 2007 ;109:12-19.
- 6 - Earle CC, Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. J Natl Cancer Inst. 2006 Feb 1;98(3):172-80.
- 7 - Vernooij F, Specialized care and survival of ovarian cancer patients in The Netherlands: nationwide cohort study. J Natl Cancer Inst. 2008 Mar 19;100(6):378-9.
- 8 - Engelen MJA, Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. Cancer. 2006 Feb 1;106(3):589-98.
- 9 - Junor EJ, Specialist gynaecologists and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish national study of 1866 patients. Br J Obstet Gynaecol. 1999 Nov;106(11):1130-6.
- 10 - Paulsen T, Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. Int J Gynecol Cancer. 2006 Jan-Feb;16 Suppl 1:11-7.
- 11 - Shylasree TS, Survival in ovarian cancer in Wales: Prior to introduction of all Wales guidelines. Int J Gynecol Cancer. 2006 Sep-Oct;16(5):1770-6.
- 12 - Grossi M, Ovarian cancer: patterns of care in Victoria during 1993-1995. Med J Aust. 2002 Jul 1;177(1):11-6.
- 13 - Woodman C, What changes in the organisation of cancer services will improve the outcome for women with ovarian cancer? Br J Obstet Gynaecol. 1997 Feb;104(2):135-9.
- 14 - Stockton D, Multiple cancer site comparison of adjusted survival by hospital of treatment: an East Anglian study. Br J Cancer. 2000 Jan;82(1):208-12.
- 15 - Elit L, Outcomes in surgery for ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2002 Dec;87(3):260-7.
- 16 - Oberaigner W, Influence of department volume on cancer survival for gynaecological cancers--a population-based study in Tyrol, Austria. Gynecol Oncol. 2006 Nov;103(2):527-34.
- 17 - Wolfe CDA, Management and survival of ovarian cancer patients in south east England. Eur J Cancer. 1997 Oct;33(11):1835-40.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - TNM/FIGO classificatie

FIGO-indeling van het ovariumcarcinoom

TNM	Stadium	FIGO
Tx		geen stadiëring mogelijk
T0		geen primaire tumor
T1	stadium I	tumor beperkt tot de ovaria
T1a	stadium IA	tumor beperkt tot één ovarium, kapsel intact, geen maligne cellen in ascites ¹ of peritoneaal spoelvocht, geen tumorcellen op het ovarium oppervlak
T1b	stadium IB	tumor beperkt tot beide ovaria, kapsel intact, geen maligne cellen in ascites ¹ of peritoneaal spoelvocht, geen tumorcellen op het ovarium oppervlak
T1c	stadium IC	tumor beperkt tot een of beide ovaria, met geruptureerd kapsel, en/of tumorweefsel op ovarium oppervlak en/of maligne cellen in ascites of in het peritoneaal spoelvocht
T2a	stadium IIA	uitbreiding naar uterus of tubae, geen maligne cellen in ascites ¹ of in het peritoneaal spoelvocht
T2b	stadium IIB	uitbreiding naar andere structuren in het kleine bekken, geen maligne cellen in ascites ¹ of in het peritoneaal spoelvocht
T2c	stadium IIC	stadium IIA of IIB met maligne cellen in ascites of peritoneaal spoelvocht
T3	stadium III	Histologisch bevestigde peritoneale uitbreiding buiten het kleine bekken en/of regionale lymfklier metastasen
T3a	stadium IIIA	Microscopische peritoneale uitbreiding buiten het bekken
T3b	stadium IIIB	Macroscopische peritoneale uitbreiding buiten het kleine bekken ≤2 cm (diameter afzonderlijke tumornoduli),
T3c	stadium IIIC	peritoneale uitbreiding buiten het kleine bekken >2 cm (diameter afzonderlijke tumornoduli) en/of regionale lymfklier metastasen
T4	stadium IV	uitbreiding buiten de buikholte en regionale lymfklieren

¹ Onder ascites wordt door de FIGO verstaan een overmaat aan peritoneale vloeistof met daarin maligne cellen.

Uitbreiding op het leverkapsel is een peritoneale uitbreiding, een T3/FIGO stage III.

Uitbreiding in het leverparenchym is een M1, FIGO stadium IV.

Pleuravocht moet positieve tumorcellen bevatten voor een M1/ FIGO IV.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.