

## SAMENVATTING

# EIERSTOKKANKER: DIAGNOSE, BEHANDELING EN FOLLOW-UP





## **SAMENVATTING**

# **EIERSTOKKANKER: DIAGNOSE, BEHANDELING EN FOLLOW-UP**

IGNACE VERGOTE, JOAN VLAYEN, PAULINE HEUS, JACOB P. HOOGENDAM, JOHANNA A.A.G DAMEN, FLEUR T. VAN DE WETERING, FREDERIEKE H. VAN DER BAAN, CLAIRE BOURGAIN, JACQUES DE GRÈVE, DAVID DEBRUYNE, MAXIME FASTREZ, FRÉDÉRIC GOFFIN, MANON HUIZING, JOSEPH KERGER, FRÉDÉRIC KRIDELKA, SIGRID STROOBANTS, WIEBREN TJALMA, PETER VAN DAM, VINCENT VAN DE CAVEYE, GEERT VILLEIRS, PETER VUYLSTEKE, NICOLAS FAIRON, RONALD P. ZWEEMER, LOTTY HOOFT, ROB J.P.M. SCHOLTEN, LEEN VERLEYE





## ■ VOORWOORD

Eierstokkanker komt veel minder in de actualiteit dan borstkanker, maar nochtans is het de tweede meest frequente gynecologische kanker. Met zijn laattijdige en atypische symptomatologie, wordt hij vaak pas ontdekt als er reeds uitzaaiingen zijn. Hij staat dan ook op de vijfde plaats qua oorzaak van kankersterfte bij de vrouw.

Het was dus hoog tijd om er een klinische praktijkrichtlijn voor te ontwikkelen en toe te voegen aan de steeds groeiende collectie oncologische richtlijnen die we uitbouwen samen met het College voor Oncologie. Er was een duidelijke vraag naar deze richtlijn vanuit de praktijk, onder meer omdat de indruk bestond dat er nogal wat variabiliteit bestond in de aanpak. Of dit ook zo is, zal een volgende studie rond de kwaliteitsindicatoren moeten aantonen. De logische sequentie in het uitbouwen van een kwaliteitssysteem is immers dat men eerst over goede guidelines moet beschikken, waarop men dan een set van indicatoren kan baseren, om ten slotte de resultaten te registreren en te vergelijken met wat de patiënte redelijkerwijze kan verwachten.

Zover zijn we dus nog niet, maar intussen is reeds een belangrijke brok werk verzet, in een gezamenlijke inspanning met een dynamische en gemotiveerde *guideline development group*. Onze oprechte dank en appreciatie hiervoor. Dit soort werk is inderdaad maar mogelijk als het kan steunen op een groep clinici die het belangrijk vinden om hun kennis en ervaring ook ten dienste te stellen van de gemeenschap. Een vorm van genees-kunde die zeker niet minder nobel is dan de zorg voor de individuele patiënt!

Christian LÉONARD  
Adjunct Algemeen Directeur

Raf MERTENS  
Algemeen Directeur



## LIJST MET AFKORTINGEN

### AFKORTING

ADNEX

FIGO

GDG

GRADE

HIPEC

HTA

IOTA

KCE

MRI

PET-CT

RCT

### DEFINITIE

Assessment of Different NEoplasias in the adneXa

International Federation of Gynaecology and Obstetrics

Guideline development group

Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Health Technology Assessment

International Ovarian Tumor Analysis

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg

Magnetic resonance imaging

Positron emission tomography - Computed tomography

Randomised controlled trial



## 1. INLEIDING

In de ontwikkelde landen is eierstokkanker de op één na meest voorkomende gynaecologische tumor en de op vijf na meest voorkomende oorzaak van kankersterfte bij vrouwen.<sup>1</sup> Jaarlijks wordt deze diagnose bij bijna 900 vrouwen gesteld. De prognose is in het algemeen ongunstig, met een relatieve vijfjaarsoverleving van 46,9%. De reden hiervoor is dat eierstokkanker meestal in een gevorderd stadium wordt ontdekt (65% in stadium III of IV). De relatieve vijfjaarsoverleving voor stadium IV bedraagt slechts 19%.<sup>2</sup>

Eierstokkanker verspreidt zich meestal naar de omliggende geslachtsorganen en het pelvisch peritoneum, de pelvische en para-aortische lymfeklieren, het omentum, orgaan- en peritoneale oppervlakken in de bovenbuik en de pleura. De primaire behandeling is gebaseerd op de combinatie van chirurgische stadiëring en cytoreductie en een systemische behandeling. Hoewel een hoog percentage patiënten gunstig reageert op de eerstelijnsbehandeling, is het recidiefpercentage hoog. De behandeling van recidieven is hoofdzakelijk gebaseerd op chemotherapie, maar de rol van debulkingchirurgie is onderwerp van lopend onderzoek. De therapeutische opties en de prognose bij recidieven worden in hoge mate bepaald door de tijd die verstreken is tussen het einde van de vorige behandeling en het optreden van de recidieven (platinavrij interval).

## 2. DOELSTELLINGEN EN TOEPASSINGSGEBIED VAN DEZE RICHTLIJN

Deze richtlijn bevat aanbevelingen gebaseerd op de huidige wetenschappelijke gegevens voor de diagnose, behandeling en follow-up van epitheliale eierstokkanker. Men veronderstelt dat "eierstokkanker" kan ontstaan in de eileider, en in gevorderde stadia is het moeilijk tumoren te onderscheiden die uitgaan van respectievelijk de eierstokken, de eileiders of het peritoneum. Kankers van de eileiders en primaire buikvlieskanker zijn dus ook opgenomen in deze richtlijn.

### Deze richtlijn heeft betrekking op:

- ovariumcarcinoom, eileiderkanker en primaire peritoneale carcinomen
- epitheliale carcinomen, bv. sereuze, mucineuze, clear cell of endometrioïde histologie
- borderline- en invasieve tumoren
- diagnose en eerstelijnsbehandeling
- follow-up na behandeling.

### Deze richtlijn heeft geen betrekking op:

- kwaadaardige tumoren van niet-epitheliale oorsprong zoals kiemceltumoren, sex cord stroma-tumoren en carcinosarcomas.
- screening
- behandeling van recidieven
- palliatieve ingrepen.

De rol van bevacizumab in de behandeling van eierstokkanker zal in een afzonderlijk KCE-rapport worden onderzocht.



## 3. METHODEN

### 3.1. Algemene aanpak

De Belgische richtlijn voor de diagnose, behandeling en follow-up van eierstokkanker, in 2010 uitgewerkt door het College voor Oncologie<sup>3</sup>, en de recente wetenschappelijk onderbouwde richtlijn van het Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),<sup>4</sup> dienden als uitgangspunt om de onderzoeksvragen voor deze richtlijn te bepalen.

Aan de leden van de Guideline Development Group (GDG) en vertegenwoordigers van beroepsorganisaties werd gevraagd onderzoeksvragen te selecteren die zij als prioritair beschouwden wegens recente veranderingen in de praktijk, discussies onder clinci of een grote verscheidenheid aan klinische benaderingen.

De uiteindelijke onderzoeksvragen werden bepaald tijdens een bijeenkomst van belanghebbenden bij KCE op 6 oktober 2014. De belanghebbenden beslisten op nieuw vastgestelde eierstokkanker te focussen omdat de kwaliteit van de eerstelijnsbehandeling ontzettend belangrijk is voor de resultaten bij de patiënt.

In deze richtlijn worden de volgende prioritaire onderzoeksvragen besproken:

- Geeft het gebruik van de Risk of Malignancy Index als leidraad voor therapeutische beslissingen betere resultaten bij patiëntes met een (complexe) ovariële massa zonder tekens van gevorderde ziekte?
- Geeft het gebruik van een intra-operatieve vriescoupe als leidraad voor therapeutische beslissingen betere resultaten bij patiëntes met (vermoede) eierstokkanker in een vroeg stadium?
- Bij welke patiëntes met een borderline-tumor of (micro-)invasieve (vermoede) eierstokkanker in een vroeg stadium kan worden afgezien van systematische pelvische en para-aortische lymfadenectomie?
- Welke patiëntes met een borderline-tumor of (micro-)invasieve kanker in een vroeg stadium halen mogelijk geen voordeel uit adjuvante chemotherapie?
- Hoe doeltreffend en veilig is laparoscopie in vergelijking met laparotomie voor de behandeling van eierstokkanker in een vroeg stadium en/of de stadiëring?

- Geeft het gebruik van een PET-CT/laparoscopie/diffusie-gewogen MRI om het eindresultaat van een operatie te voorspellen betere resultaten bij patiëntes met stadium IIIc-IV eierstokkanker?
- Geeft de verwijdering van al het macroscopische tumorweefsel een betere prognose bij stadium cIII-IV eierstokkanker, vergeleken met macroscopische resttumor(en) van minder dan 1 cm of meer dan 1 cm?
- Hoe doeltreffend en veilig zijn neo-adjuvante chemotherapie en interval-debulking in vergelijking met primaire debulking gevolgd door chemotherapie?
- Hoe doeltreffend is de intraperitoneale chemotherapie met carboplatin/paclitaxel als eerstelijnsbehandeling in vergelijking met intraveneuze behandeling met carboplatin/paclitaxel?
- Hoe doeltreffend is wekelijkse toediening (dose-dense) van chemotherapie met carboplatin/paclitaxel ten opzichte van de conventionele behandeling (3-wekelijkse toediening) met carboplatin/paclitaxel?
- Zijn routinematige CA 125-metingen tijdens de follow-up van patiëntes met eierstokkanker doeltreffend?

Bovendien werd de literatuur onderzocht op patiëntwaarden en -voorkeuren bij de behandeling van eierstokkanker.

Het gebruik van bevacizumab bij patiëntes met eierstokkanker zal besproken worden in een afzonderlijk HTA rapport.

### 3.2. Systematisch literatuuronderzoek

The Cochrane Library, Medline en Embase werden doorzocht op systematische reviews. Bovendien werd de lijst van reviews van The Cochrane Gynaecological Cancer Group doorgenomen om relevante studies te zoeken. In een tweede stap werden CENTRAL, Medline (inclusief premedline) en Embase op primaire studies doorzocht om geselecteerde evidence-syntheses te updaten. Als geen systematische review beschikbaar was, werden primaire studies opgezocht vanaf het ontstaan van de databanken.

Voor de diagnosevragen werden systematische reviews, studies over diagnostische accuratesse en RCT's gezocht; voor de andere onderzoeksvragen werden systematische reviews, RCT's of vergelijkende





observatiestudies gezocht. Alleen artikels in het Nederlands, Engels en Frans werden opgenomen.

De kwaliteit werd beoordeeld met de AMSTAR-checklist voor systematische reviews, de tool van Cochrane Collaboration om het risico van vertekening te bepalen in RCT's en vergelijkende observatiestudies, en de QUADAS-2-checklist voor studies over diagnostische accuratesse.

### 3.3. Formulering van aanbevelingen

Op basis van de verzamelde evidence stelde het KCE-onderzoeksteam een eerste ontwerp van aanbevelingen op. Dit eerste ontwerp werd samen met de evidence-tabellen aan de GDG doorgegeven vóór de vergaderingen. Op basis van de besprekingen met de GDG werd een tweede ontwerp tekst van de aanbevelingen opgesteld en opnieuw aan de GDG doorgespeeld voor definitieve goedkeuring.

Om het niveau van bewijskracht en de sterkte van elke aanbeveling te bepalen, werd de GRADE-methode gevolgd (Tabel 1 en Tabel 2). De sterkte van een aanbeveling wordt bepaald door het evenwicht tussen alle gewenste en ongewenste effecten van een interventie (dus het netto klinische voordeel), de kwaliteit van de beschikbare evidence, patiëntwaarden en -voorkeuren en de geraamde kostprijs (toewijzing van de middelen). Voor deze richtlijn werd geen formele kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd.

De door de GDG opgestelde aanbevelingen werden voorgelegd aan vertegenwoordigers van de relevante belanghebbenden (zie colofon), die als externe beoordelaars van de ontwerprichtlijn fungeerden.

Ten slotte werd, als onderdeel van de standaardprocedures bij het KCE, de huidige richtlijn vóór zijn publicatie nagelezen door twee onafhankelijke validatoren (zie namen in het colofon).

**Tabel 1 – Niveau van bewijskracht volgens het GRADE-systeem<sup>§</sup>**

Kwaliteits-niveau	Definitie	Methodologische kwaliteit van het ondersteunend bewijsmateriaal
<b>Hoog</b>	We betrouwen er sterk op dat het werkelijke effect dicht bij het geschatte effect ligt	RCT's zonder ernstige beperkingen of overweldigend bewijs uit observationele studies
<b>Matig</b>	We hebben een matig vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijke effect zal waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect liggen, maar de mogelijkheid bestaat dat er een aanzienlijk verschil is	RCT's met ernstige beperkingen (inconsistente resultaten, methodologische beperkingen, indirect of onnauwkeurig bewijs) of uitzonderlijk sterk bewijs uit observationele studies
<b>Laag</b>	Ons vertrouwen in het geschatte effect is beperkt: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect	RCT's met zeer ernstige beperkingen of observationele studies of patiëntenreeksen
<b>Zeer laag</b>	We hebben erg weinig vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijke effect zal waarschijnlijk aanzienlijk verschillen van het geschatte effect	

<sup>§</sup> Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.

**Tabel 2 – Sterkte van aanbevelingen volgens het GRADE-systeem<sup>§</sup>**

Sterkte van aanbeveling	Definitie
<b>Sterk</b>	De gewenste effecten van een interventie wegen duidelijk op tegen de ongewenste effecten (de interventie moet in de praktijk gebracht worden), of de ongewenste effecten van een interventie wegen duidelijk op tegen de gewenste effecten (de interventie moet niet in de praktijk gebracht worden).
<b>Zwak</b>	De gewenste effecten van een interventie wegen waarschijnlijk op tegen de ongewenste effecten (de interventie moet waarschijnlijk in de praktijk gebracht worden), of de ongewenste effecten van een interventie wegen waarschijnlijk op tegen de gewenste effecten (de interventie moet waarschijnlijk niet in de praktijk gebracht worden).

<sup>§</sup> Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):726-35.

### 3.4. Betrokkenheid van de patiënt

De literatuur werd doorzocht op informatie over de waarden en voorkeuren van patiëntes met eierstokkanker met betrekking tot hun behandeling.

Bovendien werden vertegenwoordigers van de patiëntenorganisatie "Esperanza" uitgenodigd om de ontwerpaanbevelingen te bekijken vanuit het oogpunt van de patiënt.

Aan de vertegenwoordigers van de patiëntes werden de volgende vragen gesteld.

- Werden belangrijke overwegingen vanuit het perspectief van de patiënt over het hoofd gezien bij de formulering van onze aanbevelingen?
- Moeten wij informatie toevoegen die patiëntes kan helpen duidelijke keuzes te maken wanneer artsen de behandelingsopties met hen bespreken?

De opmerkingen en aandachtspunten van de patiëntes werden op 11 januari 2016 besproken tijdens een Skype-ontmoeting.

De bekommernissen die de patiëntvertegenwoordigers ter sprake brachten, worden samengevat in het deel "patiëntwaarden en -voorkeuren" voor elke aanbeveling in het wetenschappelijk rapport.



## 4. KLINISCHE AANBEVELINGEN

De details van de wetenschappelijke gegevens die gebruikt worden om de aanbevelingen hieronder te formuleren, zijn beschikbaar in het wetenschappelijk rapport en zijn appendices. De tabellen zijn gebaseerd op de volgorde van de hoofdstukken in het wetenschappelijk rapport.

### 4.1. Vroeg stadium

Een ovariumcarcinoom in een vermoedelijk vroeg stadium wordt hoofdzakelijk chirurgisch behandeld. Een doorgedreven stadiëring omvat een grondige controle van de buikholte, peritoneale spoelingen, blinde peritoneale biopsieën, tweezijdige salpingo-oöforectomie, hysterectomie, infracolische omentectomie en tweezijdige pelvische en para-aortische

#### 4.1.1. Preoperatief onderzoek van een pelvische massa: vergelijking van voorspellende modellen

Aanbeveling	Sterkte van aanbeveling	Niveau van bewijskracht
<ul style="list-style-type: none"> <li>Evalueer preoperatief een pelvische massa met de Simple Rules van IOTA, het logistisch regressiemodel 2 van IOTA of het ADNEX-model<sup>§</sup> om klinische beslissingen over chirurgie te onderbouwen (chirurgie vs. afwachtend beleid, laparoscopie vs. laparotomie, operatie al dan niet in gespecialiseerd centrum). Indien (borderline) maligniteit wordt vermoed, moet de patiënt preoperatief in het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) worden besproken in aanwezigheid van een of meer vertegenwoordigers van het Referentiecentrum.*</li> </ul>	Sterk	Laag

<sup>§</sup> Zie <http://www.iotagroup.org/adnexmodel/> voor de webapplicatie. Er kan ook een app gedownload worden. De volgende data zijn nodig om het ADNEX model te gebruiken: leeftijd, CA125, setting (referentiecentrum of niet) en enkele echografische kenmerken van de tumor.

\*Zie KCE-rapport 219 "[Organisatie van de zorg voor volwassenen met een zeldzame of complexe kanker](#)"

#### 4.1.2. Intra-operatieve vriescoupe

Aanbeveling	Sterkte van aanbeveling	Niveau van bewijskracht
<ul style="list-style-type: none"> <li>Voer een intra-operatieve vriescoupe uit als leidraad voor peroperatieve beslissingen, bijvoorbeeld met betrekking tot stadiëringprocedures, tijdens een operatie voor (borderline) vermoede eierstokkanker in een vroeg stadium.</li> </ul>	Sterk	Laag

lymfadenectomie. Na histopathologisch onderzoek van de verwijderde specimens zijn een nauwkeurige diagnose en stadiëring mogelijk en kan worden nagegaan of adjuvante therapie noodzakelijk is.<sup>3, 4</sup>

Wij leggen ons toe op twee onderzoeksvragen over de preoperatieve en intra-operatieve beoordeling van de tumor, die tot doel hebben de chirurgische besluitvorming te vergemakkelijken (Risk of Malignancy Index (RMI) en andere modellen, vriescoupe), en twee onderzoeksvragen naar subgroepen van patiënten die van lymfadenectomie en/of adjuvante chemotherapie gespaard zouden kunnen worden om de met de behandeling samenhangende morbiditeit te verminderen. Ten slotte beoordelen we de rol van de laparoscopie in de behandeling van de aandoening in een vroeg stadium.



#### 4.1.3. Lymfadenectomie

Aanbevelingen	Sterkte van aanbevelingen	Niveau van bewijskracht
<ul style="list-style-type: none"><li>Voer geen lymfadenectomie uit voor borderlineovariumtumoren.</li></ul>	Sterk	Laag
<ul style="list-style-type: none"><li>Overweeg geen lymfadenectomie uit te voeren bij goed gedifferentieerde stadium IA ovariumtumoren en stadium I mucineuze tumoren van het expansieve type.</li></ul>	Zwak	N.v.t.*

\* Alleen niet-vergelijkende observatiestudies over de prevalentie van lymfekliermetastasen werden onderzocht.

#### 4.1.4. Adjuvante chemotherapie

Aanbevelingen	Sterkte van aanbevelingen	Niveau van bewijskracht
<ul style="list-style-type: none"><li>Bied geen adjuvante chemotherapie aan bij patiëntes met een borderlineovariumtumor in een vroeg stadium.</li></ul>	Sterk	Zeer laag
<ul style="list-style-type: none"><li>Bied geen adjuvante chemotherapie aan bij patiëntes met een micro-invasieve ovariumtumor in een vroeg stadium.</li></ul>	Sterk	Zeer laag
<ul style="list-style-type: none"><li>Bied geen adjuvante chemotherapie aanbieden bij patiëntes met low-risk eierstokkanker in een vroeg stadium (FIGO stadium IA Graad 1 eierstokkanker).</li></ul>	Sterk	Matig
<ul style="list-style-type: none"><li>Adjuvante chemotherapie met platina aanbieden bij patiëntes met medium-risk* of high-risk<sup>§</sup> eierstokkanker in een vroeg stadium, ongeacht of de tumor al dan niet optimaal gestadieerd is.</li></ul>	Sterk	Matig

\*gedefinieerd als stadium 1B, 1C graad 1 of stadium IA graad 2

<sup>§</sup>gedefinieerd als stadium 1B, 1C graad 2-3 of stadium IA graad 3

#### 4.1.5. Laparoscopische chirurgie bij eierstokkanker in een vroeg stadium

Aanbeveling	Sterkte van aanbeveling	Niveau van bewijskracht
<ul style="list-style-type: none"><li>Niet systematisch laparoscopische chirurgie overwegen bij (vermoede) eierstokkanker in een vroeg stadium. Laparoscopie kan overwogen worden wanneer de kans op invasieve kanker preoperatief klein wordt geacht en de tumor klein is (&lt; 6 cm), met het oog op herstadiëring na laparotomie of herstadiëring van tumoren met laag risico van peritoneale verspreiding.</li></ul>	Zwak	Zeer laag



## 4.2. Gevorderd stadium

De meeste patiënten presenteren met een gevorderd stadium van de ziekte, wanneer de eierstokkanker zich al in de hele buikholte heeft verspreid. De behandeling van de aandoening in een gevorderd stadium berust op cytoreductieve chirurgie en systemische therapie. De combinatie carboplatin-paclitaxel is al meer dan 20 jaar de standaard voor de systemische eerstelijnsbehandeling, maar nieuwe (gerichte) behandelingen en alternatieve toedieningswijzen werden en worden onderzocht.

In dit hoofdstuk focussen wij op de rol van cytoreductieve chirurgie, het voorspellen van het eindresultaat van de chirurgische behandeling, de timing van de chirurgie en alternatieve toedieningsvormen voor eerstelijnschemotherapie.

Het gebruik van bevacizumab ter aanvulling van de eerstelijnschemotherapie zal besproken worden in een afzonderlijk HTA-rapport van het KCE.

### 4.2.1. Laparoscopie, PET-CT en MRI om het resultaat van cytoreductieve chirurgie te voorspellen

Aanbevelingen	Sterkte van aanbevelingen	Niveau van bewijskracht
<ul style="list-style-type: none"> <li>Naast de CT-scan voor de initiële stadiëring, kan laparoscopie of DW-MRI overwogen worden bij stadium III of IVA eierstokkanker, om te beoordelen of de abdominale tumor reseceerbaar is.</li> </ul>	Zwak	Zeer laag (MRI) Laag (laparotomie)
<ul style="list-style-type: none"> <li>De resultaten van een voor stadiëring uitgevoerde PET/CT kunnen niet gebruikt worden om de reseceerbaarheid van de abdominale tumor te beoordelen.</li> </ul>	Zwak	Zeer laag

### 4.2.2. Doel van cytoreductieve chirurgie: geen macroscopisch tumorweefsel

Aanbeveling	Sterkte van aanbeveling	Niveau van bewijskracht
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cytoreductieve chirurgie voor eierstokkanker (debulking of interval-debulking) moet erop gericht zijn al het macroscopische tumorweefsel te verwijderen.</li> </ul>	Sterk	Laag

### 4.2.3. Neoadjuvante chemotherapie en interval-debulking versus primaire chirurgie

Aanbeveling	Sterkte van aanbeveling	Niveau van bewijskracht
<ul style="list-style-type: none"> <li>Primaire debulking is te verkiezen wanneer de tumorbelasting beperkt is en er verwacht wordt dat de tumor volledig verwijderd kan worden met aanvaardbare morbiditeit. Neoadjuvante chemotherapie en interval-debulking kan overwogen worden bij patiënten met (door een biopsie bewezen) FIGO stadium IIIC of IV eierstokkanker, met name bij stadium IV, een hoge tumorbelasting (maximale diameter metastaten &gt; 5 cm) of verwachte hoge morbiditeit.</li> </ul>	Zwak	Hoge mate van



#### 4.2.4. Intraperitoneale chemotherapie

Aanbeveling	Sterkte van aanbeveling	Niveau van bewijskracht
<ul style="list-style-type: none"><li>Bied niet routinematig intraperitoneale chemotherapie* aan als eerstelijnsbehandeling bij patiëntes met eierstokkanker in een gevorderd stadium.</li></ul>	Zwak	Laag

*\*a fortiori van toepassing bij HIPEC*

#### 4.2.5. Wekelijkse chemotherapie (dose-dense) als eerstelijnsbehandeling

Aanbeveling	Sterkte van aanbeveling	Niveau van bewijskracht
<ul style="list-style-type: none"><li>Zowel wekelijkse als driewekelijkse toediening van paclitaxel met driewekelijkse toediening van carboplatin kunnen overwogen worden als eerstelijnschemotherapie voor gevorderde eierstokkanker.*</li></ul>	Zwak	Zeer laag

*\* Het gebruik van bevacizumab ter aanvulling van de eerstelijnschemotherapie zal besproken worden in een afzonderlijk HTA-rapport van KCE.*

#### 4.2.6. Routinematige CA 125-metingen tijdens follow-up

Aanbeveling	Sterkte van aanbeveling	Niveau van bewijskracht
<ul style="list-style-type: none"><li>Start geen behandeling met chemotherapie voor recidiverende eierstokkanker, enkel op basis van verhoogd CA 125, als er geen symptomen zijn.</li></ul>	Sterk	Laag



## 5. IMPLEMENTATIE EN UPDATE VAN DE RICHTLIJN

### 5.1. Implementatie

De implementatie van deze richtlijn zal bevorderd worden door het College voor Oncologie en wetenschappelijke beroepsverenigingen. Er zal een online-implementatietool worden uitgewerkt die vergelijkbaar is met de tools voor vorige richtlijnen ([www.collegeoncologie.be](http://www.collegeoncologie.be)). Hiertoe kan een beroep worden gedaan op diverse kanalen zoals websites of bijscholing. Indien nodig kan men dit materiaal verwerken in aantrekkelijke en gebruiksvriendelijke tools die afgestemd zijn op specifieke groepen van zorgverleners.

De volgende factoren kunnen de implementatie bemoeilijken:

- De simple rules en het ADNEX-model van IOTA zijn gemakkelijk te gebruiken, maar zijn volgens de betrokkenen nog onvoldoende bekend bij de Belgische gynaecologen. Een verdere verspreiding en opleidingen via beroepsorganisaties en websites kan de implementatie bevorderen.
- De inzichten in de histopathologie van eierstokkanker zijn de voorbije jaren veranderd, vooral dan wat de differentiatiegraad betreft. Sereuze tumoren worden bijvoorbeeld niet meer ingedeeld volgens een systeem met drie niveaus, maar in laaggradige of hooggradige tumoren. Voor andere histologische types wordt een differentiële gradering sterk aanbevolen.<sup>5</sup> Aangezien de klinische studies en de klinische besluitvorming (bv. met betrekking tot adjuvante chemotherapie) nog op oude gegevens gebaseerd zijn, kan gradering volgens een systeem met drie niveaus nodig zijn.
- Diverse gerandomiseerde gecontroleerde studies over het gebruik van intraperitoneale chemotherapie hebben een overlevingsvoordeel aangetoond ten opzichte van intraveneuze chemotherapie alleen. Deze studies vertonen echter ernstige gebreken, zoals een ongeschikte controlearm. Ondanks die gebreken formuleerden diverse internationale organisaties aanbevelingen ten gunste van intraperitoneale chemotherapie.<sup>6-8</sup> Volgens een recente publicatie met praktijkgegevens zou IP-chemotherapie bovendien in de dagelijkse

praktijk mogelijk zijn, als de knowhow beschikbaar is, en zou ze een verbeterde overleving opleveren.<sup>9</sup> Andere klinisch deskundigen verklaren zich ernstig zorgen te maken over de kwaliteit van de beschikbare evidence.<sup>10</sup> De tegenstrijdige opvattingen over de waarde van de beschikbare evidence kunnen de implementatie van de aanbeveling over intraperitoneale chemotherapie belemmeren. Bovendien beschikken de meeste Belgische ziekenhuizen waarschijnlijk niet over de nodige ervaring en deskundigheid om de IP-chemotherapie toe te dienen.

- Het KCE-rapport “Organisatie van de zorg voor volwassenen met een zeldzame of complexe kanker” beveelt aan de zorg voor eierstokkanker te centraliseren.<sup>11</sup> Tot heden is de organisatie van de zorg in referentiecentra echter nog niet formeel geïmplementeerd. Het is dan ook mogelijk dat gespecialiseerde chirurgische knowhow niet voor alle Belgische patiënten beschikbaar is.

### 5.2. Controle van de zorgkwaliteit

Deze richtlijn kan worden beschouwd als een uitgangspunt voor het ontwikkelen van zorgverbeteringsprogramma's die bestemd zijn voor alle betrokken zorgverleners.

De ontwikkeling van kwaliteitsindicatoren is gepland na de publicatie van deze richtlijn. Reeds in het verleden raadde het KCE aan een integratief kwaliteitssysteem op te zetten in de oncologie, met bijzondere aandacht voor de ontwikkeling en implementatie van klinische richtlijnen, het toezicht op de kwaliteit van de zorgverlening met kwaliteitsindicatoren, feedback voor de gezondheidswerkers en zorgorganisaties en gerichte acties om waar nodig de kwaliteit te verhogen.<sup>12</sup>

### 5.3. Update van de richtlijn

Gezien het snel veranderende bewijsmateriaal zou deze richtlijn idealiter om de vijf jaar moeten worden bijgewerkt. Bij elke update van de richtlijn moet ook de relevante patiënteninformatie geüpdatet worden.



## ■ REFERENTIES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136(5):E359-86.
2. Belgian Cancer Registry. Cancer Survival in Belgium. Brussels: 2008. Available from: <http://www.kankerregister.org/media/docs/publications/CancerSurvivalinBelgium.PDF>
3. College of Oncology. Ovarian cancer. 2010. National Clinical Practice Guidelines. Available from: [http://www.collegeoncologie.be/files/files/Ovarian\\_Cancer\\_V1.2010\\_%28EN%29.pdf](http://www.collegeoncologie.be/files/files/Ovarian_Cancer_V1.2010_%28EN%29.pdf)
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of epithelial ovarian cancer. Edinburgh: SIGN; 2013. SIGN publication no. 135. Available from: <http://www.sign.ac.uk>
5. McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, Davidson B, Gilks CB, Hollema H, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol*. 2015;28(8):1101-22.
6. Morgan RJ, Jr., Alvarez RD, Armstrong DK, Burger RA, Chen LM, Copeland L, et al. Ovarian cancer, version 2.2013. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(10):1199-209.
7. Fung-Kee-Fung M, Provencher D, Rosen B, Hoskins P, Rambout L, Oliver T, et al. Intraperitoneal chemotherapy for patients with advanced ovarian cancer: a review of the evidence and standards for the delivery of care. *Gynecol Oncol*. 2007;105(3):747-56.
8. Trimble EL, Christian MC. National Cancer Institute-United States strategy regarding intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18 Suppl 1:26-8.
9. Wright AA, Cronin A, Milne DE, Bookman MA, Burger RA, Cohn DE, et al. Use and Effectiveness of Intraperitoneal Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2841-7.





10. Gore M, du Bois A, Vergote I. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer remains experimental. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4528-30.
11. Stordeur S, Vrijens F, Henau K, Schillemans V, De Gendt C, Leroy R. Organisation of care for adults with a rare or complex cancer Health Services Research (HSR). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2014 10/02/2014. KCE Reports 219 (D/2014/10.273/21). Available from: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_219\\_rare\\_cancers.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_219_rare_cancers.pdf)
12. Vlayen J, Stordeur S, Vrijens F, Van Eycken E. Quality indicators in oncology: prerequisites for the set-up of a quality system. *Good Clinical Practice (GCP)*. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2011. KCE Reports 152. Available from: <https://kce.fgov.be/publication/report/quality-indicators-in-oncology-prerequisites-for-the-set-up-of-a-quality-system>



## COLOFON

Titel:	Eierstokkanker: diagnose, behandeling en follow-up – Samenvatting
Auteurs:	Ignace Vergote (UZ Leuven), Joan Vlayen (KCE), Pauline Heus (Dutch Cochrane Centre), Jacob P. Hoogendam (Dutch Cochrane Centre), Johanna A.A.G. Damen (Dutch Cochrane Centre), Fleur T. van de Wetering (Dutch Cochrane Centre), Frederieke H. van der Baan (Dutch Cochrane Centre), Claire Bourgain (Imelda ziekenhuis, Bonheiden), Jacques De Grève (UZ Brussel), David Debruyne (AZ Groeninge, Kortrijk), Maxime Fastrez (CHU Saint-Pierre, Bruxelles), Frédéric Goffin (Centre Hospitalier Régional de la Citadelle, Liège), Manon Huizing (UZ Antwerpen), Joseph Kerger (Institut Jules Bordet, Bruxelles), Frédéric Kridelka (Centre Hospitalier Universitaire de Liège), Sigrid Stroobants (UZ Antwerpen), Wiebren Tjalma (UZ Antwerpen), Peter Van Dam (UZ Antwerpen), Vincent Van de Caveye (UZ Leuven), Geert Villeirs (UZ Gent), Peter Vuylsteke (Clinique et Maternité Sainte Elisabeth, Namur), Nicolas Fairon (KCE), Ronald P. Zweemer (Dutch Cochrane Centre), Lotty Hooft (Dutch Cochrane Centre), Rob J.P.M. Scholten (Dutch Cochrane Centre), Leen Verleye (KCE)
Project coordinator en senior supervisor:	Sabine Stordeur (KCE)
Reviewers:	Anja Desomer (KCE), Raf Mertens (KCE), Hans Van Brabant (KCE)
Stakeholders:	Jean-François Baurain (Cliniques universitaires Saint-Luc), Wim Ceelen (Royal Belgian Society of Surgery), An Claes (Kom op Tegen Kanker), Donald Claey's (Koninklijk Belgisch Genootschap Heelkunde), Cecile Colpaert (Belgian Society of Pathology), Lionel Dhondt (Belgian Society of Medical Oncology), Frederic Forget (Belgian Society of Medical Oncology), Brigitte Honhon (Belgian Society of Medical Oncology), Gerd Jacomen (Belgian Society of Pathology), Etienne Marbaix (Belgian Society of Pathology), Guy Orye (Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie), Elizabeth Van Eycken (Stichting Kankerregister), Maria Carina (Lotgenotengroep Esperanza), Erik Van Limbergen (Radiotherapie UZ Leuven)
Externe validatoren:	Isabelle Ray-Coquard (CLCC Léon Bérard, Lyon), Nicholas Reed (Beatson Oncology Centre, UK), Per Olav Vandvik (Department of Health Management and Health Economics, University of Oslo, Norway)
Andere gemelde belangen:	Lidmaatschap van een belangengroep op wie de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Brigitte Honhon (Principal Investigator clinical study BGOG), Frederic Forget (Trinova II AGO-OVAR II, Trinova III), Manon Huizing (Fase II en III studie plaatselijke of nationale coordinatie op gebied van ovarium-cervix-hersen en baarmoederhals tumoren), Lionel D'Hondt (clinical studies ovarian cancer), Wiebren Tjalma (studies UZA), Jacob Pieter Hoogendam (coördinerend onderzoeker DETECT studie), Guy Orye (Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie) Een beurs, honoraria of fondsen voor een personeelslid of een andere vorm van compensatie voor het uitvoeren van onderzoek: Jean-François Baurain (Academic study sponsored by Fondation contre le cancer)



Consultancy of tewerkstelling voor een bedrijf, vereniging of organisatie die financieel kan winnen of verliezen door de resultaten van dit rapport: Elizabeth Van Eycken (Stichting Kankerregister)

Betalingen om te spreken, opleidingsvergoedingen, reisondersteuning of betaling voor deelname aan een symposium: Jean-François Baurain (Sponsored by Roche for 'perspectives in gynaecology oncology January 2016')

Voorzitterschap of verantwoordelijke functie in een instelling, vereniging, afdeling of andere entiteit waarop de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Elizabeth Van Eycken (Stichting Kankerregister), Frédéric Kridelka (lid en voorzitter OHCOGF), Wiebren Tjalma (voorzitter BIG pelviene oncologie – VWOOG – VVOG)

Layout:

Sophie Vaes, Joyce Grijseels

**Disclaimer:**

- **De externe experts werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.**
- **Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.**
- **Tot slot werd dit rapport unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur (zie <http://kce.fgov.be/nl/content/de-raad-van-bestuur>).**
- **Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.**

Publicatiedatum:

29 april 2016

Domein:

Good Clinical Practice (GCP)

MeSH:

Ovarian Neoplasms; Frozen Sections; Lymph Node Excision; Laparoscopy; ca-125 antigen; Practice Guideline

NLM classificatie:

WP 322

Taal:

Nederlands

Formaat:

Adobe® PDF™ (A4)

Wettelijk depot:

D/2016/10.273/46

ISSN:

2466-6459

Copyright:

De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd » <http://kce.fgov.be/nl/content/de-copyrights-van-de-kce-rapporten>.



Hoe refereren naar dit document?

Vergote I, Vlayen J, Heus P, Hoogendam J.P, Damen J.A.A.G, van de Wetering F t, van der Baan F.H, Bourgain C, De Grève J, Debruyne D, Fastrez M, Goffin F, Huizing M, Kerger J, Kridelka F, Stroobants S, Tjalma W, Van Dam P, Van de Caveye V, Villeirs G, Vuylsteke P, Fairon N, Zweemer R.P, Hooft L, Scholten R.J.P.M, Verleye L. Eierstokkanker: diagnose, behandeling en follow-up – Samenvatting. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2016. KCE Reports 268As. D/2016/10.273/46.

Dit document is beschikbaar op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.