

RICHTLIJNEN VOOR ONDERZOEK EN BEHANDELING VAN MALIGN E EPITHELIALE TUMOREN VAN HET OVARIUM

PROTOCOL Centrum Gynaecologische Oncologie Amsterdam

Januari 2025

Inhoud

Inleiding	3
Hoofdstuk 1 Stadiumindeling	4
Hoofdstuk 2 Diagnostiek.....	5
Hoofdstuk 3 Behandeling.....	7
3.1 Algemene uitgangspunten.....	7
3.2 Operatieve behandeling ovariumcarcinoom	10
3.2.1 Stadiering ovariumcarcinoom.....	10
3.2.2 Debulking primair of interval	11
3.3 Chemotherapie	17
3.3.1 Vroeg stadium ovariumcarcinoom stadium I.....	17
3.3.2 Vergevoerd stadium IIB t/m IV	18
3.3.3 Platinium/Paclitaxel resistent recidief.....	19
3.3.4. Platinium/Paclitaxel sensitief recidief (recidief > 6 maanden na laatste chemotherapie).....	19
3.4 Criteria voor respons en implicaties voor behandeling	21
Hoofdstuk 4 Radiotherapie.....	22
Hoofdstuk 5 Follow-up.....	23
Hoofdstuk 6 Borderline tumoren van het ovarium	25
6.1. Operatieve aspecten.....	25
6.2 Chemotherapeutische aspecten.....	25
6.3 Follow-up	25

Inleiding

Het Centrum voor Gynaecologische Oncologie Amsterdam (CGOA) bestaat uit de afdelingen Gynaecologische Oncologie van het AUMC en Antoni van Leeuwenhoek (AVL)/NKI. Binnen het centrum worden gezamenlijke protocollen/richtlijnen vastgesteld.

De belangrijkste verschillen tussen de landelijke richtlijn en de ROGOA richtlijn betreffen de behandeling van het vroeg stadium hooggradig ovariumcarcinoom met adjuvante chemotherapie (niet aanbevolen in de landelijke richtlijn), de toediening van intraperitoneale chemotherapie na primaire debulking voor een specifieke subgroep (niet als standaard geadviseerd in landelijke richtlijn).

De hier beschreven richtlijn vormt de basis voor de behandeling van het epitheliaal ovariumcarcinoom in het ROGOA. Hiervan kan gedocumenteerd worden afgeweken. Voor de landelijke richtlijn ovariumcarcinoom wordt verwezen naar: www.richtlijndatabasae.nl

Hoofdstuk 1 Stadiumindeling

[FIGO staging 2018](#)

Zie voor verschil met oude FIGO stadiering: New FIGO ovarian cancer staging guidelines (sgo.org)

STADIUM I: Tumor beperkt tot ovarium/tuba

- IA Tumor beperkt tot 1 ovarium, kapsel intact, geen tumor op buitenoppervlak, negatief spoelvocht/ascites.
- IB Tumor in beide ovaria, verder als IA.
- IC Tumor in 1 of beide ovaria/tubae
 - IC1 operatie spill
 - IC2 kapselruptuur voor operatie of tumor op buitenoppervlak
 - IC3 maligne cellen in ascites of spoelvocht.

STADIUM II: Tumor in 1 of beide ovaria met uitbreiding in bekken (onder de bekkeningang) of primair peritoneaal carcinoom

- IIA Uitbreiding of meta's uterus/tuba/ovaria
- IIB Uitbreiding naar andere intraperitoneale bekken weefsels

STADIUM III: Metastasen naar peritoneum buiten bekken en of retroperitoneale klieren (bekken en/of para-aortaal)

- IIIA Positieve retroperitoneale klieren en/of microscopische metastasen buiten bekken
 - IIIA1 positieve klieren
 - IIIA1(i) metastase ≤ 10 mm
 - IIIA1(ii) metastase > 10 mm
 - IIIA2 Microscopische uitbreiding buiten bekken met/zonder positieve klieren
- IIIB Macroscopische peritoneale uitbreiding buiten bekken ≤ 2 cm met/zonder positieve klieren. Inclusief uitbreiding op kapsel lever/milt.
- IIIC Macroscopische peritoneale uitbreiding buiten bekken > 2 cm met/zonder positieve klieren. Inclusief uitbreiding op kapsel lever/milt.

STADIUM IV: Metastasen op afstand

- IVA Pleuravocht met positieve cytologie
- IVB Parenchymateuze lever en/of milt meta's en/of meta's buiten de buik (inclusief positieve liesklieren) en groei in de darm tot aan de mucosa.

Overige aanbevelingen:

Klinische stadium I tumoren met straffe adhesies worden stadium II genoemd worden indien bewezen maligne cellen in adhesies. Tijdens OK moet de operateur een uitspraak doen of de mate van adhesies voldoende is om het een stadium IIB te noemen.

Hoofdstuk 2 Diagnostiek

Anamnese en familie anamnese	Algemeen en tumorspecifiek
Lichamelijk onderzoek	Lengte, gewicht, WHO score Uitwendig lichamelijk onderzoek Gynaecologisch onderzoek
Laboratorium onderzoek	Routine bloedonderzoek Tumormarkers: CA125, CEA, HE4 (optioneel)
Beeldvorming echo	Abdominaal en vaginaal (multiloculariteit, solide partijen, bilateraal voorkomen, vascularisatie, ascites, metastasen, op indicatie IOTA). Bepalen van Adnexmodel : Leeftijd patiënte Verwezen naar oncologisch centrum Maximale diameter laesie Maximale diameter solide deel Meer dan 10 locules Aantal papillaire structuren Akoestische schaduwen Ascites CA-125 Bepalen van Risk of Malignancy Index . MxUxCA125 (RMI: > 200: suspect voor ovariumcarcinoom, <i>Jacobs I et al. Br J Obstet Gynaecol 1990;97(10):922-9</i>). M: Menopauzeleeftijd ○ M=1: pre of perimenopauze ○ M=3: postmenopauze U: Echoscoring ○ U=1: 1 of geen parameter ○ U=3: 2 of meer parameters
Beeldvorming overig	CT Thorax/Abdomen middels gestandaardiseerd verslag *
Histologisch/Cytologisch onderzoek	Middels gestandaardiseerd verslag **

* CT thorax/abdomen gestandaardiseerd verslag:

- Linker adnex
 - Afmeting ja / nee
xx***mm
 - Aspect cysteus / solide / gemengd (verhouding)

- Rechter adnex
 - Afmeting ja / nee
xx***mm
 - Aspect cysteus / solide / gemengd (verhouding)

- Relatie tot omringende organen:

- Blaas geen / nauw / betrokken
- Dunne darm geen / nauw /betrokken
- Recto-sigmoid geen / nauw / betrokken
- Overige (bv uterus/ buikwand/bekkenwand) ja /nee, indien ja; welke structuur en in hoeverre

- Lymfadenopathie ja/ nee, indien ja-> **max korte as vermelden** (ivm bepalen stadium IIIAi of ii, *dit wordt door 10mm of meer bepaald*)
 - Supraclaviculair; (korte as gelijk of > 10mm)
 - Parasternaal; (korte as gelijk of > 4mm)
 - Cardiophrenisch; (korte as gelijk of < 5mm niet vermelden; korte as 5-9mm beschrijven incl. morfologie; =/>10mm pathologisch)
 - Abdominaal (onder/boven v. renalis); korte as gelijk of > 8mm of bolrond, onscherp of hypodens)
 - Inguinaal; (korte as gelijk of > 10mm)
 - Elders; (korte as gelijk of > 10mm)

- Peritoneale tumorlokalisaties (met langste as afmeting; 2cm bepaalt stadium IIIB of C)
 - Omentum majus ja/nee
 - Gastrohepatisch ligament ja/nee
 - Gastrosplenisch ligament ja/nee
 - Ligamentum falciforme ja/nee
 - Mesenterium/ darmwand betrokkenheid ja/nee
 - Diafragmaal ja/nee
 - Elders (bv rectosigmoid, Douglas, paracolisch, leverkapsel (met invasie) ja/nee

- Ascites ja /nee
- Parenchymateuze afstandmetastasen ja/nee Lokalisatie:
- Pleuravocht ja/nee
- Virchow klier ja/nee
- Umbilicus (sister Marie Joseph nodule) ja/nee
- Hydronefrose ja/nee Links/Rechts/Beiderzijds

**** Histologisch/Cytologisch onderzoek**

Orgaan		Specifiek
Tumor	origine	Diameter, kapseldoorbraak, type, graad
Lymfklieren	lokalisatie	Grootte (> 1 cm), kapseldoorbraak
Peritoneum	lokalisatie	Grootte depositie
Omentum	afmeting grootste tumor	
Ascites	maligne cellen	Origine
IHC	afh van type tumor	Endometrioid, mucineus en clear cell, altijd ER/PR bepalen
Moleculair	WGS ¹ of TF ² +HRD ³ test TF diagnostiek	Hooggradig EOC st III/IV (ivm PARP indicatie) Alle epitheliale ovariumcarcinomen/stadia

¹Whole genome sequencing, ²Tumor First diagnostiek, ³Homologe recombinatie deficiëntie

- Klinisch genetisch onderzoek moet met iedere patiënte worden besproken. Naar aanleiding van de tumor first diagnostiek of WGS (of obv familie-anamnese), verwijzing naar de klinische genetica
- Tumor first diagnostiek: Op het tumorweefsel van patiënten met een epitheliaal ovariumcarcinoom wordt genetisch onderzoek gedaan naar o.a. BRCA mutaties, de zogenoemde 'Tumor-First' werkwijze. Hiermee kunnen patiënten opgespoord met een erfelijke aanleg voor ovarium- en mammacarcinoom. Patiënten met een BRCA 1 of 2 genmutatie in de tumor worden vervolgens verwezen naar de klinische genetica voor counseling en bloedonderzoek om te kijken of het een kiembaanmutatie betreft. Bij patiënten met een endometrioid, clear cell of mucineus adenocarcinoom van het ovarium wordt ook screening op het Lynch syndroom gedaan middels immunohistochemie op de MMR eiwitten (MSH2, MSH 6, MLH1 en PMS2). Indien er sprake is afwijkingen in deze eiwitten die niet berusten op hypermethylering, worden patiënten verwezen naar de klinische genetica.
- Homologe recombinatie (HRD) test of whole genome sequencing (WGS): in verband met de versmalde indicatie van de PARP remmers waarbij de toepassing in frontline bij BRCAwt afhankelijk wordt van de aanwezigheid van homologe recombinatie deficiëntie, zal getest gaan worden op de aanwezigheid van HRD. Dit kan middels een losse HRD test in aanvulling op de TF diagnostiek (indien er geen BRCA-mutatie is gevonden; Amsterdam UMC) of d.m.v. WGS als all-in-one diagnosticum (wat TF diagnostiek en losse HRD-test vervangt; AVL).
- Laparoscopie kan overwogen worden ter bepaling operabiliteit en om weefsel voor histologische diagnose te krijgen
- Een (DW) MRI is behulpzaam bij het beoordelen van peritoneale metastasen maar hoeft alleen te worden gedaan als het beleid hierdoor wordt veranderd.

Hoofdstuk 3 Behandeling

3.1 Algemene uitgangspunten

- Alle patiënten met een ovariële massa, verdacht voor ovariumcarcinoom of met een RMI > 200 of met maligne kenmerken volgens de IOTA/ Adnex criteria, worden besproken met een gynaecologisch oncoloog uit het centrumziekenhuis in een bespreking zoals vastgelegd in de SONCOS normen (www.soncos.org). In principe wordt besloten om deze patiënten te laten opereren door de gynaecologisch oncoloog in het centrum ziekenhuis.
- Indicaties voor verwijzing naar het centrum ziekenhuis:
 1. Sterke verdenking op een EOC
 2. Een tweede mening over een adnex, waarna gezamenlijke besluitvorming over de locatie waar chirurgie zal plaats vinden
 3. Hoge kans maligniteit obv Adnex model (>40%)
 4. RMI >200
 5. Elke recidief chirurgie
 6. Elke (interval)debulking

7. Alle maligne niet-epitheliale tumoren of verdenking daarop.

- Als peroperatief een epitheliaal ovariumcarcinoom (na vriescoupe onderzoek) niet zeker is, wordt alleen een adnexextirpatie verricht en gewacht op de definitieve histologie. In alle andere gevallen wordt een complete stadiëring verricht. Bij patiënten met wens tot behoud van de fertiliteit wordt geen vriescoupe diagnostiek verricht maar gewacht totdat de definitieve pathologie uitslag bekend is.
- Patiënten met een klinisch vroeg stadium ovariumcarcinoom worden gestadieerd (zie hoofdstuk 3.2.1). Indien bij een eerdere operatie ovariumcarcinoom is vastgesteld moet in 2e instantie een complete stadiëring plaatsvinden. Deze ingreep kan endoscopisch (laparoscopisch/robot) worden uitgevoerd.
- Bij voorkeur komen patiënten met aanwijzingen voor een stadium II of III in aanmerking voor een primaire debulking. Bij twijfel is er plaats voor een triage laparoscopie. Bij stadium III ziekte kunnen de TRUST criteria worden aangehouden:
 - diffuse diepe infiltratie van de basis van het mesenterium van de dunne darm
 - diffuse carcinomatosis van de dunne darm, waarvoor resectie van dunne darm nodig is met als gevolg een short bowel syndroom (overblijvend dunne darm < 1,5 m) of
 - diffuse betrokkenheid/diepe infiltratie van maag/duodenum, of
 - diffuse betrokkenheid/diepe infiltratie van de pancreaskop of middelste deel van de pancreas, of
 - betrokkenheid van de truncus coeliacus, levervaten of linker maagarterie, of niet-resectabele vergrote (groter dan 10 mm korte as) lymfklieren
- Bij stadium IV obv lokale doorgroei in darm, navel, paracardiale klieren of milt kan ook primaire debulking worden overwogen. Bij de overige stadia IV zal in principe neoadjuvant chemotherapie (NACT) worden gegeven, gevolgd door een interval debulking bij voldoende respons en de mogelijkheid tot minstens een optimale interval debulking.
- Neoadjuvante chemotherapie met interval debulking zal worden overwogen: 1) als één van de TRUST criteria aanwezig is of 2) logistieke factoren of 3) patiëntfactoren. Indien een primaire debulking niet mogelijk is, wordt gekozen voor NACT met een interval debulking in het centrumziekenhuis 4 weken na de 3e kuur chemotherapie. (*Morrison J et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15;8:CD005343*).
- Een interval debulking is geïndiceerd als bij de primaire operatie niet een maximale effort tot complete debulking is gedaan door een ervaren team door uitgebreidheid van de ziekte.
- De beoordeling of patiënte in aanmerking komt voor een intervaldebulking gebeurt op basis van evaluatie van kliniek, biochemisch onderzoek en radiologisch onderzoek. Besluitvorming vindt plaats in het MDO.
- In geval van een stadium III ovariumcarcinoom bij patiënten met een WHO 0-1 en GFR >60 die behandeld zijn met neo-adjuvante chemotherapie met voldoende respons met tenminste stabiele ziekte en waarbij tot een optimale debulking kan worden gekomen (bij voorkeur < 2mm), is er een indicatie om de interval debulking te combineren met de OVHIPEC (cisplatinum 100 mg/m²). De indicatie voor OVHIPEC is stadium III ziekte en dit moet voor het starten van de behandeling helemaal duidelijk zijn.
- Bij platinum sensitieve recidieven kan een secundaire debulking worden toegevoegd aan de standaardbehandeling met chemotherapie, indien voldaan wordt aan de DESKTOP criteria en de TRUST criteria***. Een secundaire debulking heeft alleen zin als alle tumor verwijderd kan worden (R0).

- Bij patiënten met een recidief laaggradige ovariumcarcinoom is het effect van chirurgie groter en daarom de drempel voor het doen van een secundaire (of zelfs tertiaire debulking) lager. Daarom gelden hiervoor niet de DESKTOP criteria.

***Patiënten met de volgende kenmerken kunnen geschikt zijn voor recidiefchirurgie (DESKTOP criteria):
geen resttumor bij de primaire debulking of initieel FIGO stadium I/II
en weinig of geen ascites (<500 ml)
en een goede algemene toestand
en platinumgevoelig recidief (> 6 maanden)
en de inschatting is dat het mogelijk is om tot een complete debulking te komen

3.2 Operatieve behandeling ovariumcarcinoom

3.2.1 Stadiëring ovariumcarcinoom

Stadiëring wordt verricht, indien de diagnose ovariumcarcinoom is bevestigd en indien de conditie van patiënte dit toelaat. Indien de stadiëring wordt uitgevoerd als aparte ingreep, verdient het de voorkeur om dit endoscopisch (laparoscopisch/robot) te doen. Verslaglegging van deze stagering wordt in principe in beide locaties van het centrum in hetzelfde format gedaan.

Het doen van een klierdissectie bij een stadium IIB om een stadium III op te sporen, zodat PARP gegeven kan worden indien er ook een BRCA mutatie bestaat leidt tot overbehandeling van veel patiënten (bij <4 van de 100 patiënten zou dit terecht zijn). Bij patiënten met een bekende BRCA mutatie kan dit wel worden overwogen.

3.2.1.1 Uitvoering

Proeflaparotomie met vriescoupe/stagering per laparotomie

Inspectie/palpatie/beschrijving

- Incisie buikwand van symfyse tot 5 cm onder het xyfoïd
- 10-15 ml ascites (of vrij peritoneaal vocht) of 50-100 ml peritoneaal spoelvocht (0,9% NaCl) voor cytologisch onderzoek.
- Zo nodig (indien hieraan consequenties zijn verbonden) een ovarium of een stukje tumor voor vriescoupe sturen; overig materiaal vers insturen.
- Inspectie en palpatie diafragmahoekpels links en rechts.
- Inspectie en palpatie lever, galblaas en maag.
- Inspectie en palpatie omentum (infracolisch en gastrocolisch), milthilus en milt.
- Inspectie paracolische groeve beiderzijds en overige peritoneum pariëtale.
- Inspectie en palpatie van de gehele dunne en dikke darm met mesenterium en mesocolon
- Palpatie nieren en pancreas.
- Palpatie lymfeklieren para-aortaal en pelvien.
- Beschrijving van de afwijkingen (lokalisatie/afmetingen in cm) in het verslag.
- Beschrijven PCI, indien peritoneale afwijkingen

Chirurgie

- Er dient gestreefd te worden naar radicale tumorverwijdering en het verdient de voorkeur de ovariumtumor intact te verwijderen.
- Extirpatie van uterus, adnexa en infracolisch omentum.
- Biopteren van het peritoneum van voorste omslagplooï (blaasperitoneum), achterste omslagplooï (cavum Douglasi), zijwanden kleine bekken, paracolische groeven rechts en links, en diafragmahoek (m.n. rechts, eventueel links).
- Biopteren van alle suspecte afwijkingen, m.n. bij adhesies op darm en mesenterium.
- Er wordt een klierdissectie verricht waarbij minimaal 10 lymfklieren verwijderd (bij voorkeur >20), waarbij alle regio's (para-aortaal tot aan niervene, para-iliacaal, en fossa obturatorius links en rechts) moeten worden gesampled.
- Bij mucineuze tumoren met expansieve groei/laaggradig karakter is de kans op lymfkliermetastasen dusdanig klein, dat er kan worden afgezien van lymfkliersampling, indien er op beeldvorming of bij palpatie geen aanwijzingen voor lymfadenopathie zijn. Er wordt wel een intra-abdominale staging gedaan. Bij mucineuze tumoren met infiltratieve groei/ hooggradig karakter wordt er wel een lymfkliersampling gedaan.
- Bij laaggradig sereus en endometrioid ovariumcarcinoom is het nut van klierdissectie niet duidelijk. Er is een lage incidentie van kliermetastasen. Op indicatie kan daarom afgezien worden van klierdissectie.
- Bij hooggradig sereuze carcinoomen wordt een complete staging gedaan, inclusief pelviene en para-aortale lymfklierdissectie.
- Bij vrouwen in de fertiele levensfase kan een fertiliteitsparende staging worden overwogen (éénzijdige adnexextirpatie, omentectomie, endometriumsampling (mn bij endometrioid adenocarcinoom), lymfadenectomie pelviene en para-aortaal en peritoneumbiopsies, spoelvocht). Bij stadia > IB en/of graad 3 moet terughoudend worden gecounseld.
- Bij vrouwen in de fertiele levensfase met (potentieel) kindwens, wordt de definitieve PA afgewacht alvorens wordt besloten tot chirurgische vervolgebehandeling.

3.2.2 Debulking primair of interval

Debulking kan als primaire, als intervaldebulking of op indicatie als recidief debulking worden verricht (zie voor indicaties Hoofdstuk 3.1 Algemeen). Het streven is een volledige verwijdering van alle macroscopische tumor (complete debulking, R0). Verslaglegging van de debulking wordt in principe in beide locaties van het centrum in hetzelfde format gedaan (zie 3.2.2.2).

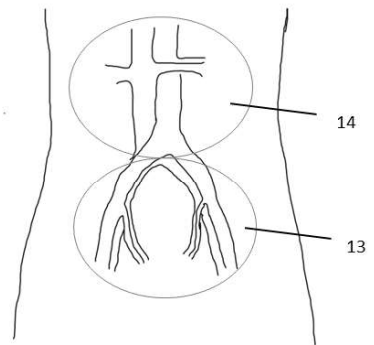
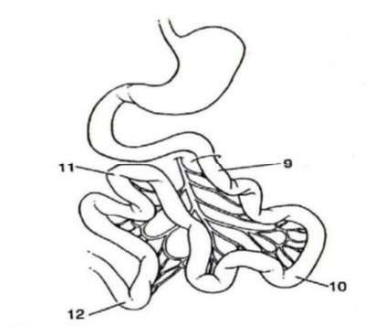
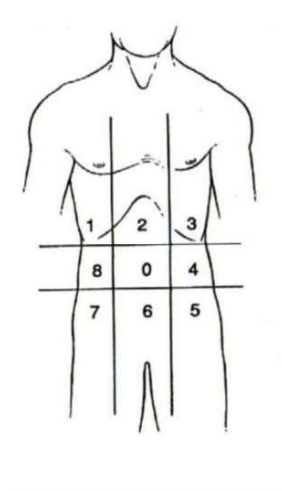
3.2.2.1 Uitvoering

- Inspectie en palpatie en beoordeling of complete of optimale debulking haalbaar is

- Extirpatie van de uterus, adnexa en verwijderen van het omentum.
- Zo nodig strippen van het diafragma.
- Indien op sommige plaatsen tumorresten zullen achterblijven, is het niet zinvol op andere plaatsen grote ingrepen te doen (bijvoorbeeld blaas-of darmchirurgie) om daar wel alle tumor te verwijderen.
- Indien bij een primaire debulking bij stadium III tot een tumorrest <1 cm wordt gekomen is het plaatsen een Fr 9 monolumen Bardcatheter voor intraperitoneale chemotherapie een optie. Counseling over winst, toxiciteit en haalbaarheid van (het completeren) van de behandeling vindt bij voorkeur plaats voorafgaand aan de operatie (zie ook 3.3.2). Indien gezamenlijk besloten wordt tot in opzet iv/ip adjuvante behandeling, wordt vooraf met patiënte overlegd waar het reservoir (rechts of links onder de mamma) zal worden geplaatst (zie bijlage 3 protocol IP catheter). Indien geen toestemming vooraf is gevraagd, kan worden overwogen in een tweede operatie de Bard port laparoscopisch te plaatsen.
- Risico's tijdens de operatie moeten naar redelijkheid worden beperkt als patiënte a priori geen toestemming heeft gegeven voor chemotherapie. Als patiënte geen chemotherapie wil of aankan bij hoog stadium ovariumcarcinoom, dan is de OK ook niet zinvol.
- Een optimale debulking moet het streven zijn (zowel bij stadium III als IV) als een complete debulking niet haalbaar is.
- Een genormaliseerde klier hoeft niet te worden verwijderd bij intervaldebulking.
 - We streven naar intra abdominaal opereren tot R0 bij stadium IV ovariumcarcinoom. Ook indien bij diagnose lymfogene metastasen buiten de buik aanwezig waren. Hierbij zal wel rekening worden gehouden met de leeftijd, performance status, co-morbiditeit en wensen van de patiënte. Er zijn tot op heden geen aanwijzingen dat PARPi de winst van complete chirurgie deels zou kunnen vervangen.
- Bij (voorziene) milt extirpatie aandacht voor vaccinatie conform de [landelijke LCI richtlijn](#).
- Meebeoordelen over inoperabiliteit zal in principe altijd plaatsvinden met een collega en het liefst met de hoofdbehandelaar. Indien mogelijk gebeurt dit op OK en niet telefonisch.

3.2.2.2 Beschrijving

Aan de hand van de Peritoneal Cancer Index (PCI) wordt de uitgebreidheid van de ziekte beoordeeld.



Per-operatief: zie tabel

Involved areas:	>50 mm	≤50-5 mm	≤5 mm	none	Diffuse miliary metastases (>10 separated miliary nodules)	
					Yes	No
Pre-cytoreduction ovarian PCI						
0 central	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 Right upper	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Epigastrium	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Left upper	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Left flank	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Left lower	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Pelvis	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 Right lower	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 Right flank	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Upper jejunum	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 Lower jejunum	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 Upper ileum	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12 Lower ileum	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	>5cm	≤ 5-2cm	≤ 2-1cm	<1cm		
13 Pelvic lymph nodes	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)		
14 Para-aortic lymph nodes	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)		
Subtotal						

TOTAL Pre cytoreduction-PCI (0-45)	
---	--

Comments:

Post-operatief

Thick the relevant boxes per region:

largest tumor size per region (1 box for size per region, **and** peritonitis yes or no):

Involved areas:	>10 mm	≤10-2,5 mm	≤2,5 mm	none	Diffuse miliary metastases (>10 separated miliary nodules)	
					Yes	No
Post-cytoreduction ovarian PCI						
0 central	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 Right upper	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Epigastrium	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Left upper	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Left flank	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Left lower	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Pelvis	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 Right lower	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 Right flank	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Upper jejunum	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 Lower jejunum	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 Upper ileum	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12 Lower ileum	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13 Pelvic lymph nodes	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)		
14 Para-aortic lymph nodes	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)		
Subtotal						

TOTAL	
Post-cytoreduction ovarian PCI (0-45)	

Comments:

Date of surgery:	- -
Resection:	<input type="checkbox"/> CC-0 (no residual disease) <input type="checkbox"/> CC-1 (<2,5 mm) <input type="checkbox"/> CC-2a (>2,5 mm – 10 mm) <input type="checkbox"/> CC-2b (>10 mm) or incomplete
Duration of surgery, skin to skin (min):	
Blood loss (ml)	
Number of bowel anastomosis/es:	
Location of bowel anastomosis/es:	<input type="checkbox"/> Colon transversum <input type="checkbox"/> Ileocoecal <input type="checkbox"/> Rectosigmoid <input type="checkbox"/> Rectum <input type="checkbox"/> Small bowel anastomosis <input type="checkbox"/> Other:
Colostomy:	<input type="checkbox"/> Yes: loop colostomy <input type="checkbox"/> Yes: end-colostomy <input type="checkbox"/> No
If yes, location of colostomy:	<input type="checkbox"/> Colon transversum <input type="checkbox"/> Ileocoecal <input type="checkbox"/> Rectosigmoid <input type="checkbox"/> Other:
If yes, purpose of the colostomy:	<input type="checkbox"/> Temporary <input type="checkbox"/> Permanent
Lymphadenectomy:	<input type="checkbox"/> Not done <input type="checkbox"/> Pelvic Right <input type="checkbox"/> Pelvic Left <input type="checkbox"/> Para-aortal/caval cranial from renal vein <input type="checkbox"/> Para-aortal/caval caudal from renal vein <input type="checkbox"/> Other:

Region		Description
0	central	greater omentum, transverse colon
1	right upper	superior surface of the right lobe of the liver, undersurface of the right hemidiaphragm, right retrohepatic space
2	epigastrium	epigastric fat pad, left lobe of the liver, lesser omentum, falciform ligament
3	left upper	undersurface of the left hemidiaphragm, spleen, tail of pancreas, anterior and posterior surfaces of stomach
4	left flank	descending colon, left abdominal gutter
5	left lower	pelvic sidewall lateral to the sigmoid colon, sigmoid colon
6	pelvis	female internal genitalia with ovaries, tubes and uterus, bladder, Douglas pouch, rectosigmoid colon
7	right lower	right pelvic sidewall, cecum, appendix
8	right flank	ascending colon, right abdominal gutter
9	upper jejunum	including both bowel and its mesentery
10	lower jejunum	including both bowel and its mesentery
11	upper ileum	including both bowel and its mesentery
12	lower ileum	including both bowel and its mesentery
13	pelvic lymph nodes	a. communis, interna, externa
14	para-aortic lymph nodes	para aortaal/cavaal

3.3 Chemotherapie

3.3.1. Vroeg stadium ovariumcarcinoom stadium I

a. Laaggradig (graad 1 en 2) na volledige stadiëringsoperatie

- I. Expectatief beleid (zie de paragraaf over de follow-up)

b. Laaggradig (graad 1 en 2) en niet gestadieerd:

- I. Stadiering

II. Indien stadiering om chirurgische redenen stageren niet mogelijk is en patiënte klinisch/conditioneel in staat is systemische behandeling te ondergaan kan 6x carboplatin/paclitaxel overwogen worden.

c. Hooggradig (sereus, clearcell en mucineus):

- I. Indien gestadieerd met inbegrip van pelviene en para-aortale lymfadenectomie: in principe 6 kuren carboplatin. Bij matige conditie kan ook worden afgezien van chemotherapie.
- II. Indien niet gestadieerd: 6 kuren carboplatin/paclitaxel.

3.3.2 Vergevoerd stadium IIB t/m IV

Primaire behandeling

Chemotherapie wordt altijd geadviseerd. De standaardcombinatie chemotherapie bestaat uit 6 kuren carboplatin gecombineerd met paclitaxel. Na de operatie wordt gestart met chemotherapie, zodra de medische conditie dat toelaat. Gestreefd wordt te starten <4 weken na operatie. Bij het stadium IV is het beleid wat betreft chemotherapie in principe hetzelfde als bij stadium III, maar zal meestal gekozen worden voor NACT. Bij stadium III kan, indien er geen primaire debulking verricht kan worden, ook worden gekozen voor NACT. De respons wordt na 2 kuren bepaald. Bij een goede respons wordt een interval debulking na 3 kuren gepland. Bij matige respons kunnen meer kuren chemotherapie worden gegeven, waarna herevaluatie volgt.

Intra-peritoneale chemotherapie

In de centra bestaat de mogelijkheid voor intraperitoneale chemotherapie gecombineerd met intraveneuze chemotherapie in geval van:

- ovariumcarcinoom stadium IIIC
- én optimale primaire debulking (resttumor <1 cm)
- én goede conditie (WHO performance 0-1)
- én beperkte darmchirurgie (zoals low anterior resectie, sigmoïdresectie en andere darmnaden). Dan wordt de eerste kuur alleen IV chemotherapie gegeven en vanaf de tweede kuur IV/IP chemotherapie.

In principe zal het Armstrong schema worden aangehouden: paclitaxel IV 135mg/m² (d1) IP 60mg/m² (d8), cisplatin IP 100mg/m²(d1), Q3W. Patienten worden zoveel mogelijk gecounseld door de gynaecoloog en internist voor plaatsing BARD catheter i.v.m. optimale shared decision making mbt de te verwachten winst en haalbaarheid van completeren van de ip/iv therapie. Belangrijk is dat de meeste winst zit bij patiënten die ≥5 kuren intraperitoneale behandeling konden ondergaan.

Adjuvante behandeling met PARP remmers wordt separaat besproken (voor 1^{ste} line en recidief in 1 context).

3.3.3 Platinum sensitief recidief

De definitie van een platinum sensitief recidief is een recidief >6 maanden na laatste platinum toediening. PARP remming ten tijde of voor het recidief heeft een negatief effect op de responskans op platinum, maar dit is in deze definitie van platinumgevoeligheid niet meegenomen. Bij een platinum sensitief recidief is het adagium te kiezen voor een platinum bevattend schema, bijvoorbeeld:

- Carboplatin/liposomaal gepegyleerd doxorubicine/Carboplatin/gemcitabine ± bevacizumab
- Carboplatin/paclitaxel
- Carboplatin monotherapie

Behandeling met platinumbevattende doublet chemotherapie kan gecombineerd worden met bevacizumab 15mg/kg of de flat dose equivalent, conform conform Pignata et al 2021. De PFS winst was significant maar bescheiden: ca 3 maanden. In platinumresistente/-refractaire setting is de PFS winst gelijk, waardoor er een voorkeur is bevacizumab tot dan uit te stellen.

Bij allergie voor carboplatin kan gekozen worden voor cisplatin.

Voor de dosering en bijwerkingen wordt verwezen naar de vigerende behandelprotocollen van de medische oncologie. Een indicatie van de responskansen en remmende werking van deze schema's volgt uit onderstaande tabel uit Baert et al. 2021:

	ORR	PFS
Carboplatin monotherapy	29.6%-54.0%	7.3-10.0 months
Carboplatin–paclitaxel	66%	9.4-13.0 months
Carboplatin–gemcitabine	47.2%-62.5%	8.4-10.0 months
Carboplatin–PLD	63%	11.3 months

3.3.4. Platinum resistent recidief

De responskans en winst op reguliere systemische therapie in platinum resistente setting is gering (zie onderstaande tabel). Best supportive care of behandeling in studieverband zijn daarmee reële overwegingen. Bij platinum refractaire ziekte (progressie onder chemotherapie) en platinum resistentie (recidief < 6 maanden) kan (zonder uitgesproken voorkeur) worden gekozen uit:

- wekelijks paclitaxel, gepegyleerd liposomaal doxorubicine, topotecan, gemcitabine, etoposide, cyclofosfamide
- chemotherapie kan gecombineerd worden met bevacizumab 15mg/kg of de flat dose equivalent als patiënte dit eerder nog niet heeft gekregen en niet meer dan 2 eerdere lijnen chemotherapie heeft

gehad (in combinatie met paclitaxel, topotecan, gepegyleerd liposomaal doxorubicine), conform de AURELIA (Bamias 2017, Pujade-Lauraine, 2014) met significante, maar kwantitatief beperkte PFS winst (+3.3mnd).

- hormonale therapie met tamoxifen of aromataseremming (m.n. bedoeld voor asymptomatische recidieven en ER expressie)
- best supportive care zonder verdere systeemtherapie
- medicatie in studieverband

Voor de dosering en bijwerkingen wordt verwezen naar de vingerende behandelprotocollen van de medische oncologie. Een indicatie van de responskansen en remmende werking van deze schema's volgt uit onderstaande tabel uit Baert et al. 2021:

	ORR	PFS
Paclitaxel weekly	20.9%-35%	3.6-3.7 months
PLD (Caelyx)	19.7%-25.7%	3.7-5.7 months
Topotecan	16.3%-17%	3.9-4.3 months

3.3.5. Plaatsbepaling van PARP remmers (PARPi)

Primaire ziekte

De verwachte benefit van PARPi bij primaire behandeling wordt in sterke mate bepaald door de mate van homologe recombinatie deficiëntie (HRD). Het effect van frontline PARP remming is in niet-HRD tumoren kwantitatief zeer gering in de PRIMA studie (+2.7 maanden PFS) met aanzienlijk meer overtuigende getallen voor de BRCAwt HRD tumoren (+11 maanden PFS). Ook in de verschillende andere studies in frontline en recidief setting wordt deze trend in verschillen in PFS winst gezien. Geen enkele studie heeft tot op heden OS winst laten zien¹.

Uit bovenstaande data volgt het recente voorlopige CieBOM advies om conform de nieuwe PASWIL criteria in frontline alleen nog PARPi te geven bij (a) BRCA1/2 mutatie (somatisch of kiembaan) en/of (b) aangetoonde homologe recombinatie deficiëntie. Zie hoofdstuk 2 voor de diagnostiek. In alle gevallen moet er sprake zijn van een respons op platinum bevattende chemotherapie. Aanpassing van de vergoeding conform deze tekst zal waarschijnlijk binnenkort volgen. Dit laat zich als volgt samenvatten voor stadium III en IV hooggradig epitheliaal ovariumcarcinoom:

1st line treatment	BRCA1/2 mutatie	BRCA1/2 wild type
HRD+	Olaparib	Niraparib
HRD-	Olaparib	geen PARP remmer

Bij geen zichtbare ziekte wordt de PARPi na 2-3 jaar gestaakt conform de registratie studies. Bij BRCA1/2 wildtype en onvermogen tot HRD test (pCR zonder biopt) of observeren platinumrespons

(primaire complete debulking) is PARP remming in frontline niet meer mogelijk omdat deze patiënten niet in de PRIMA studie zaten.

Recidief ziekte

Bij **platinumsensitief recidief** ongeacht BRCA status en geen eerdere PARP remming: olaparib of niraparib².

Herintroductie van PARP remming is beperkt onderzocht. In de OREO studie werden geringe kwantitatieve effecten op PFS gezien. Dit betrof circa 4 maanden mediane PFS winst. Patiënten moesten lang gerespondeerd hebben op hun 1st line PARPi (>6mnd voor BRCAwt, >12mnd voor BRCAmut). Daarnaast moest er opnieuw respons op platinum geobjectiveerd zijn. Standaard herintroductie van PARP remming nu niet geadviseerd, waarbij in voorkomende gevallen geïndividualiseerd kan worden na overleg in het regionale MDO.

3.4 Criteria voor respons en implicaties voor behandeling

De tumorrespons tijdens systemische behandeling kan worden gevolgd door middel van klinische evaluatie, de tumormarker CA-125, lichamelijk onderzoek, echo en/of CT scan en/of MRI. Patiënten met een primaire optimale debulking of tumorresten <1 cm krijgen in principe 6 kuren, waarna expectatief beleid. Bij patiënten met tumorresten >1 cm bij poging tot primaire debulking kan voor de start van de chemotherapie de CT scan eventueel herhaald worden. Na twee kuren chemotherapie volgt evaluatie van de respons. Indien op basis van de kliniek, het CA-125, lichamelijk onderzoek of beeldvormend onderzoek er respons of stabiele ziekte is, kan in overleg met het centrum worden besloten tot een interval operatie indien er primair niet een maximale effort door een expert team is uitgevoerd. Bij twijfel wordt eerst een (open) laparoscopie verricht. Na de interval operatie worden de kuren tot 6 cycli gecontinueerd. Wanneer tijdens eerstelijns kuren progressie wordt vastgesteld, is een interval operatie niet zinvol, ook voortzetten van dezelfde chemotherapie is teleurstellend gebleken. In deze situatie bestaat de mogelijkheid van experimentele chemotherapie of best supportive care?

Hoofdstuk 4 Radiotherapie

Postoperatieve radiotherapie wordt niet meer standaard toegepast. De indicaties voor palliatieve radiotherapie kunnen zijn:

- botmetastasen
- compressie van zenuwplexus door metastasen
- inguinale of supraclaviculaire metastasen
- hersenmetastasen
- symptomatische lokalisaties in het kleine bekken

Hoofdstuk 5 Follow-up

Bij de eerste controle (6 weken na afsluiten van de behandeling) wordt de tumorrespons vastgesteld met bepaling van de tumormarker CA-125 en lichamelijk onderzoek, waarbij een uitgangs CTscan kan worden overwogen in geval van optimale of incomplete debulking en niet genormaliseerd CA-125. Controles kunnen door een gynaecoloog en door internist oncoloog plaatsvinden. De controle kan ook geheel of gedeeltelijk in het verwijzende ziekenhuis plaatsvinden. Het onderstaand controleschema kan worden aangepast aan de individuele patiënte. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van de keuzekaart.

Controleschema indien geen PARP inhibitors:

- Eerste keer 6 weken na afsluiting van de behandeling
- De keuzekaart kan besproken worden
- Indien gekozen wordt voor follow up:
 - o Eerste en tweede jaar: controle elke 3-4 maanden
 - o Derde en vierde jaar: controle elke zes maanden
 - o Vijfde jaar controle na 12 maanden.

Controle houdt o.a. in:

- Anamnese: klachten, pijn, bloedverlies, mictie en defecatie, seksuele anamnese, postmenopauzale klachten.
- Gynaecologisch onderzoek.
- Op indicatie beeldvormend en laboratoriumonderzoek.
- Aandacht voor de psychosociale situatie.
- CA-125 wordt niet routinematig gecontroleerd, behalve bij gebruik van PARP remmers en bij patiënten die chemotherapie naïef zijn of die fertiliteitsparend geopereerd zijn.
- Bij verdenking recidief op MDO therapiemogelijkheden en studies bespreken. Dit geldt ook voor patiënten die in de verwijzende ziekenhuizen worden gecontroleerd.

Controleschema door internist-oncoloog indien wel PARPi (1^e of 2^e lijn)

Beeldvorming:

- Indien marker betrouwbaar: beeldvorming alleen bij oplopende marker en/of klachten, bij betrouwbare marker die niet genormaliseerd is ter overweging baseline CT.
- Indien geen betrouwbare marker: uitgangs-CT voor start PARPi en maximaal 1x/6mnd CT gedurende het gebruik van PARPi

Laboratoriumonderzoek

- hematologie, elektrolyten, creatinine, leverfuncties en tumormarker:
 - voor start, eenmalig na 3 weken
 - eerste half jaar a 6 weken, daarna minimaal 1x/3mnd

1e lijn:

Na stop PARPi-remmer aanvullend onderzoek (lab en beeldvorming) alléén op indicatie (klachten)

Hoofdstuk 6 Borderline tumoren van het ovarium

6.1. Operatieve aspecten

De behandeling van borderline tumoren van het ovarium is chirurgisch. Buik(spoel)vocht voor cytologie dient te worden afgenomen en minstens wordt een enkelzijdige salpingo-oöphorectomie of cystectomie verricht.

- In geval van een mucineuze borderline tumor kan appendectomie worden overwogen, maar een tweede ingreep is hiervoor niet geïndiceerd.
- De waarde van een uitgebreide stadiëringsprocedure, zoals bij ovariumcarcinoom, is niet bewezen zinvol om de overleving te verbeteren. Het zegt wel iets over de kans op recidief en het nut van nacontrole.
- Inspectie van de buikholte, de pelviene en para-aortale klierstations en beoordeling van het contralaterale ovarium is aangewezen.
- Een infracoliche omentectomie en standaard peritoneale biotering (beiderzijds paracolic en diafragmaoepels, van blaaskoepel en cavum Douglasi) is van nut voor het vinden van peritoneale implants (stadiëring), maar heeft geen consequenties voor de behandeling en overleving en hoeft dus niet standaard te worden verricht.
- Een pelviene/para-aortale lymfadenectomie hoort niet tot de standaard stadiëringsprocedure.
- Indien de uitslag "borderline tumor van het ovarium" pas achteraf bekend wordt, dan hoeft geen relaparotomie verricht te worden voor de stadiëring.
- Bij de uitslag tenminste borderline moet terughoudendheid worden betracht met stageren omdat in de literatuur slechts 30% uiteindelijk een maligniteit blijkt te hebben.
- Bij patiënten die zonder resttumor zijn geopereerd heeft de uitgebreidheid van de chirurgie geen invloed op overleving.
- Borderline tumoren met micro-invasie hebben grotere kans op recidief, maar worden hetzelfde behandeld als borderline tumoren.

6.2 Chemotherapeutische aspecten

Bij de diagnose "borderline ovariumtumor" na primaire operatie wordt geen chemotherapie gegeven, onafhankelijk van het stadium.

6.3 Follow-up

Na bilaterale adnexectomie is geen follow up geïndiceerd. Indien een unilaterale adnexectomie is verricht, is er na vervullen van de kinderwens geen indicatie voor het verwijderen van het andere adnex. Er is wel

echoscopische follow up van het contralaterale adnex geïndiceerd (bijvoorbeeld gedurende 5 jaar halfjaarlijks, hier is echter geen literatuur over).

Bij borderline tumoren met invasieve implants kan follow up met CA-125 en/of CT worden overwogen.