

Niet epitheliale maligniteiten van het ovarium

Landelijke richtlijn, Versie: 2.0

Laatst gewijzigd : 01-09-2016

Methodiek: Consensus based

Verantwoording: Werkgroep
Oncologische Gynaecologie (WOG)

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Screening	3
Kiemceltumoren	4
<u>Diagnostiek</u>	4
<u>Medisch technisch</u>	4
<u>Spreiding en concentratie</u>	5
<u>Voorlichting</u>	5
<u>Communicatie</u>	5
<u>Ondersteunende zorg</u>	6
<u>Behandeling</u>	6
<u>Medisch technisch</u>	6
<u>Resectie van restlaesies</u>	8
<u>Fertiliteit</u>	8
<u>Follow-up</u>	8
<u>Medisch technisch</u>	8
<u>Voorlichting</u>	9
<u>Spreiding en concentratie</u>	9
Sexcord-stromaceltumoren	10
<u>Diagnostiek</u>	10
<u>Initiële behandeling</u>	11
<u>Adjuvante behandeling na initiële behandeling</u>	11
<u>Follow-up</u>	11
<u>Medisch technisch</u>	11
<u>Recidief</u>	11
<u>Spreiding en concentratie</u>	12
Mesenchymalen tumoren	13
Lymfomen en myeloïde tumoren	14
Referenties	15
Bijlagen	17
.....	20

Algemeen

Literatuurbespreking:

Indeling

De niet-epitheliale tumoren van het ovarium worden als volgt ingedeeld:

Kiemceltumoren

De meest gehanteerde classificatie is volgens de WHO (en komt grotendeels overeen met die van de kiemceltumoren van de testis):

- Dysgerminoom
- Non-dysgerminoom
 - o Niet-gestationeel choriocarcinoom (non-gestational)
 - o Endodermale sinustumor (ook dooierzaktumor of Yolk sac tumor genoemd)
 - o Embryonaalcelcarcinoom
 - o Immatuur teratoom
 - o Polyembryoom
 - o Gemengde kiemceltumor
 - o Matuur teratoom (dermoid cyste), met varianten: struma ovarii, neuro-endocriene tumoren (carcinoïd)
 - o Matuur teratoom met maligne degeneratie naar een somatische, niet-kiemcel component o.a.:
 - * plaveiselcelcarcinoom
 - * adenocarcinoom
 - * schildkliercarcinoom
 - * melanoom
 - * sarcoom

Sexcord-stromaceltumoren

- Pure sexcordtumor
 - o Adulte granulosaaceltumor
 - o Juveniele granulosaaceltumor
 - o Sertoliceltumor
 - o Sexcordtumor met annular tubules (SCTAT)
- Puur stromale tumor
 - o Fibroom
 - o Thecoom/geluteïniseerd thecoom (met scleroserende peritonitis)
 - o Sclerosing/microcysteuze/signet-ring stromale tumor
 - o Leydigceltumor
 - o Steroïdceltumor NOS
- Gemengde sexcord-stromaceltumoren
 - o Sertoli-Leydigceltumor (arrhenoblastoom, androblastoom)
 - o Sexcord-stromaceltumor NOS
 - o Gynandroblastoom

Mesenchymale tumoren

- Endometroid stromal sarcoom (laaggradig, hooggradig, ongedifferentieerd)
- (Mesodermaal) adenosarcoom
- Soft tissue sarcoem (fibrosarcoom, angiosarcoom, liposarcoom)

Lymfomen en myeloïde tumoren

Meer informatie over:

Aanbevelingen voor nader onderzoek: (zie [bijlage 1](#))

Verantwoording: (zie [bijlage 2](#))

Algemene gegevens: (zie [bijlage 3](#))

Doel en doelgroep: (zie [bijlage 4](#))

Samenstelling werkgroep: (zie [bijlage 5](#))

Patiëntenperspectief: (zie [bijlage 6](#))

Screening

Literatuurbespreking:

Screening naar niet epitheliale tumoren van het ovarium is niet zinvol.

Kiemceltumoren

Literatuurbespreking:

Kiemceltumoren van het ovarium zijn, met uitzondering van het (benigne) matuur teratoom zeldzaam. Ze vormen minder dan vijf procent van alle maligniteiten van het ovarium en komen meestal voor op jonge leeftijd, gemiddeld op het 20e en zelden boven het 35e levensjaar. Kiemceltumoren worden ingedeeld in dysgerminomen versus niet-dysgerminomen. Van de maligne kiemceltumoren komt het dysgerminoom het meest frequent voor.

Een bekende risicofactor voor het ontwikkelen van een kiemceltumor (dysgerminoom, gonadoblastoom) is gonadale dysgenese, met name bij de complete vorm, het syndroom van Swyer. Profylactische verwijdering van de gonaden wordt sterk geadviseerd bij gonadale dysgenese. Kiemceltumoren van het ovarium verspreiden zich via de lymfevaten, de bloedvaten en het peritoneale oppervlak. Symptomen bij presentatie zijn toename in buikomvang door palpabele massa, buikpijn tot acute buik (10%) ten gevolge van ruptuur of torsie van het ovarium.

Vanwege de zeldzaamheid van de aandoening zijn relatief weinig data beschikbaar over de behandeling van deze tumoren. Indeling, behandeling en follow-up zijn daarom deels gebaseerd op data over de meer frequent voorkomende kiemceltumoren bij de man.

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Diagnostiek

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Medisch technisch

Literatuurbespreking:

Laboratorium onderzoek

Bij verdenking op een kiemceltumor of sexcord-stromaceltumor worden preoperatief de volgende tumormarkers bepaald:

- serum -hCG (-subunit van het humaan choriogonadotrofine)
- AFP (alpha-1-foetoproteïne)
- LDH (lactaat dehydrogenase)
- 17 -oestradiol
- Inhibine B

Verhoging van een van deze markers in combinatie met een jeugdige leeftijd en een ovariële massa kan reeds de waarschijnlijkheidsdiagnose kiemceltumor leveren.

Tumor	AFP	hCG	17 -oestradiol	Inhibine B
Puur dysgerminoom	normaal	normaal tot licht verhoogd		
Immatuur teratoom	kan verhoogd zijn	normaal		
Endodermale sinustumor	verhoogd	normaal		
Embryonaalcelcarcinoom	verhoogd	verhoogd		
Choriocarcinoom	normaal	verhoogd		
Granulosaceltumor	normaal	normaal	verhoogd	verhoogd

LDH en Ca125 zijn niet specifiek en worden aanbevolen te prikken voor prognostische informatie. Bij een

verhoogde serumwaarde voor AFP wordt de tumor altijd als een non-dysgerminoom beschouwd. Bij een duidelijk verhoogde -hCG-waarde (vanaf 100 IU/l) dient de aanwezigheid van non-dysgerminoom sterk overwogen te worden en een PA-revisie aangevraagd te worden. Blijft dan de diagnose puur dysgerminoom, dan is het beleid daarop gericht.

Beeldvormend onderzoek

Bij een verdenking op een kiemceltumor wordt bij voorkeur pre-operatief een CT-scan van thorax, abdomen en bekken gemaakt. In geval van een choriocarcinoom met intermediaire of slechte prognose is tevens beeldvorming (MRI) van de hersenen aan te bevelen voor start van chemotherapie. Lokalisaties van metastasen kunnen zijn:

1. intra-abdominale lokalisaties, inclusief lymfeklieren
2. mediastinale lymfeklieren
3. long
4. lever
5. hersenen (zeldzaam, vooral voorkomend bij het choriocarcinoom)

Pathologie/cytologie

Kiemceltumoren van het ovarium worden ingedeeld in dysgerminoom en niet-dysgerminoom. Het dysgerminoom (in de testis seminoom genoemd) is de meest voorkomende ovariële maligne primitieve kiemceltumor (1 tot 2% van alle ovariële maligniteiten). De tumor is in 15-20% van de gevallen bilateraal. Non-dysgerminoom is een verzamelnaam voor verschillende type kiemceltumoren, te weten teratoom (matuur / immatuur), endodermale sinustumor (ook wel dooierzaktumor), niet-gestationele choriocarcinoom, embryonaalcelcarcinoom en polyembroom. Veelal is sprake van mengvormen van tumoren. Alleen indien een dysgerminoom wordt gevonden wordt gesproken van een puur dysgerminoom. Het cysteus matuur teratoom (ook wel dermoid cyste) komt relatief veel voor, met name op jongere leeftijd en is geen maligne aandoening. Indien microscopisch immature elementen worden gezien is er sprake van een immatuur teratoom. Op grond van de hoeveelheid immatuur weefsel worden deze tumoren gegradeerd (graad I-III). Een monodermaal teratoom dat uitsluitend uit schildklierweefsel bestaat, heet struma ovarii. Voorts kunnen er neuro-endocriene tumoren (oude term: carcinoïd) ontstaan uit een teratoom, die op hun beurt ook maligne kunnen ontaarden. Sporadisch ontstaan in mature teratomen somatische (niet-kiemcel) maligniteiten, met name plaveiselcelcarcinomen, adenocarcinomen en soms schildklieradenocarcinomen, melanomen of sarcomen.

Spreiding en concentratie

Literatuurbespreking:

Aangezien de exacte pathologisch-anatomische diagnose vaak moeilijk is en de tumor zelden voorkomt, dient bij een maligne kiemceltumor zowel de chirurgische als de chemotherapeutische behandeling plaats te vinden in een oncologisch centrum.

Voorlichting

Literatuurbespreking:

Patiënte wordt ingelicht over de aard en het doel van de voorgestelde onderzoeken en de voorgenomen behandeling. Met name wordt aandacht besteed aan de gevolgen voor de fertiliteit van de behandeling. Zie hiervoor de [richtlijn Fertiliteitsbehoud](#) bij vrouwen met kanker. Indien voorhanden wordt schriftelijk voorlichtingsmateriaal meegegeven.

Communicatie

Literatuurbespreking:

Met patiënte

- Gaat de patiënte akkoord met de voorgestelde onderzoeken en behandeling?

- Is er voldoende bedenktijd tussen diagnostiek en therapie?
- Heeft patiënte de informatie begrepen?

Intramuraal

In principe functioneert ieder ziekenhuis binnen een regionaal samenwerkingsverband met reguliere patiëntenbesprekingen. Daarbij geldt dat:

- iedere patiënte met een (verdenking op) een maligne kiemceltumor verwezen wordt naar een oncologisch centrum.
- eventueel multidisciplinair psychosociaal overleg plaats heeft bij psychosociale problemen of beperkte draagkracht.

Transmuraal

Bericht aan huisarts over aard diagnose en de voorgenomen behandeling.

Ondersteunende zorg

Literatuurbespreking:

Het inschakelen van een psychosociale hulpverlener (oncologisch of sociaal verpleegkundige, maatschappelijk werker) kan zinvol of zelfs aangewezen zijn. Wijs patiënte ook op de mogelijkheid van lotgenotencontact en de patiëntenvereniging stichting [OLIJF](#).

Behandeling

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Medisch technisch

Literatuurbespreking:

Chirurgie

Chirurgie is nodig voor het stellen van de diagnose. Daarbij wordt tevens veelal chirurgisch gestageerd en zoveel mogelijk tumordeposities geresecteerd. Gelet op de grote effectiviteit van chemotherapie is er veel discussie in de literatuur over de waarde van chirurgische stagering en tumordebulking [Dark 1997⁸, Mangili 2010¹⁵, Cushing 1999⁷, Baranzelli 2000²]. Bij de meeste patiënten kan een fertiliteitsparende resectie worden verricht, waarbij het normale adnex en de uterus in situ blijven. Zelfs als de uterus betrokken is bij het proces, is het te overwegen neo-adjuvante chemotherapie te geven. Laparoscopische adnexextirpatie is alleen toegestaan als spill vermeden kan worden. Een cystectomie is niet geïndiceerd.

Stagering

Kiemceltumoren van het ovarium worden volgens het FIGO-stadium ingedeeld. De chirurgische stagering is hetzelfde als bij het epitheliale ovariumcarcinoom. De incidentie van lymfekliermetastasen in een recente review bleek aanzienlijk te zijn (10,9 %; spreiding 10,5-11,8%) [Kleppe 2014¹³]. In de literatuur wordt echter steeds vaker aangegeven dat een formele stagering in de meeste gevallen niet nodig is. Ook ten aanzien van dit punt is er discussie in de literatuur waarbij met name de Amerikaanse school een pleidooi houdt voor het uitvoeren van de chirurgische stagering bij alle kiemceltumoren. Echter, kiemceltumoren zijn extreem chemosensitief, waardoor bij salvage chemotherapie ook excellente overlevingscijfers worden gezien.

De werkgroep is dan ook van mening dat een complete chirurgische stagering niet standaard dient te worden uitgevoerd.

Debulking chirurgie

Tumorvolume is een van de belangrijkste prognostische factoren. Mede daarom wordt veelal gestreefd naar een complete debulking van alle tumorlokalisaties. Gelet op de grote gevoeligheid voor

chemotherapie van deze tumoren moet de chirurg echter goed de voordelen en de risico's van een complete resectie van alle tumorlokalisaties tegen elkaar afwegen. Bij patiënten met een uitgebreide tumor buiten het ovarium en verhoogde markers kan, indien de diagnose histologisch is bevestigd, primair gestart worden met chemotherapie zonder voorafgaande chirurgie.

Chemotherapie

Kiemceltumoren zijn zeer gevoelig voor platinum-bevattende chemotherapie. Alle maligne tumoren, behalve het dysgerminoom stadium Ia en het goed gedifferentieerde immature teratoom stadium Ia, worden daarom aanvullend behandeld met chemotherapie. Naar analogie van kiemceltumoren van de testis is het BEP-schema (Bleomycine, Etoposide, Cisplatin) de standaard. Eveneens naar analogie van testistumoren worden patiënten met een goede prognose behandeld met drie BEP-kuren en patiënten met een intermediaire of slechte prognose met vier BEP-kuren. Bij verhoogde tumormarkers voor de start van de chemotherapie wordt tijdens de chemotherapie wekelijks AFP en hCG bepaald, totdat de markers zijn genormaliseerd. De chemotherapie moet in opzet zonder uitstel en met volledige dosis worden toegediend. Indien een kuur gecompliceerd wordt door neutropene koorts, of indien er bij aanvang van een kuur sprake is van neutropenie, dan dienen de vervolgcuren ondersteund te worden met G-CSF.

Er zijn data die eveneens een expectatief beleid ondersteunen bij graad 2 en 3 immatuur teratoom en bij andere stadium Ia non-dysgerminomen [Dark 1997⁸, Mangili 2010¹⁵, Cushing 1999⁷, Baranzelli 2000²]. Deze studies ondersteunen dit beleid, omdat patiënten bij wie een recidief tumor optrad in vrijwel alle gevallen succesvol behandeld konden worden met salvage chemotherapie. Mogelijk kunnen veel vrouwen met een expectatief beleid de (late termijn) bijwerkingen van chemotherapie bespaard blijven. Totdat de resultaten van verdere studies naar de veiligheid van deze benadering worden gepubliceerd, is dit evenwel geen standaard beleid.

Bij niet-marker producerende tumoren is een intra-abdominale uitbreiding echter moeilijk vroeg te detecteren. Het lijkt daarom raadzaam om deze patiënten in ieder geval wel adjuvant te behandelen met drie BEP-kuren.

Radiotherapie

Radiotherapie van de retroperitoneale klierstations is lange tijd een standaard electieve behandeling geweest bij het dysgerminoom, aangezien deze tumor zeer gevoelig is voor radiotherapie. Vanwege de hoge effectiviteit van de huidige chemotherapie met name bij dit tumortype, heeft radiotherapie geen plaats meer bij de behandeling.

Prognose

Vijf jaar overlevingspercentages variëren van 100% bij stadium I tot 70% bij stadium IV. Naar analogie van kiemceltumoren bij de man kan een prognostische indeling worden gemaakt op basis van tumormerkstoffen in het bloed en lokalisatie van metastasen [Murugaesu 2006¹⁷]. Tumoren met een goede prognose worden behandeld met drie BEP-kuren, tumoren met een intermediaire of slechte prognose met vier BEP-kuren.

	Dysgerminoom	Non-dysgerminoom
Goede prognose	<ul style="list-style-type: none"> • normaal AFP • én elke -hCG en LDH waarde • én geen extrapulmonale viscerale metastasen 	<ul style="list-style-type: none"> • AFP < 1000 µg/L • én -hCG < 5000 IU/L • én LDH < 1,5 x de bovengrens van de normaalwaarde • én geen extrapulmonale viscerale metastasen
Intermediaire prognose	<ul style="list-style-type: none"> • normaal AFP • én elke -hCG en LDH waarde • én extrapulmonale viscerale metastasen 	<ul style="list-style-type: none"> • Geen extrapulmonale viscerale metastasen • AFP 1000- 10000 µg/L • -hCG 5000 - 50000 IU/L • LDH 1,5 - 10 x de bovengrens van de normaalwaarde
Slechte prognose	Komt niet voor in deze groep	<ul style="list-style-type: none"> • AFP > 10000 µg/L • óf -hCG > 50000 IU/L

		<ul style="list-style-type: none"> • óf LDH > 10 x de bovengrens van de normaalwaarde • óf extrapulmonale viscerale metastasen • óf primair mediastinale lokalisatie
--	--	--

Resectie van restlaesies

Literatuurbespreking:

Patiënten met oplopende markers aan het eind van de chemotherapie hebben geen voordeel van chirurgie en dienen behandeld te worden met verdere chemotherapie. Dit staat lijnrecht tegenover het GCIG advies: zij adviseren wel resectie van residuele tumor postchemotherapie: dit om te bepalen of er nog actief tumorweefsel aanwezig is, te voorkomen dat het matuur teratoom syndroom ontstaat, en te voorkomen dat er dedifferentiatie van matuur teratoom terug naar maligniteit ontstaat [Brown 2014⁶].

Fertiliteit

Literatuurbespreking:

Voor gevolgen met betrekking tot fertiliteit wordt verwezen naar de [richtlijn Fertiliteitsbehoud](#) bij vrouwen met kanker.

Follow-up

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Medisch technisch

Literatuurbespreking:

De meeste (90 - 95%) recidieven van een non-dysgerminoom treden op binnen twee jaar na de primaire behandeling [Murugaesu 2006¹⁷]. Bij het dysgerminoom zijn late recidieven tot tien jaar na diagnose mogelijk. Bij het dysgerminoom dient men ook bedacht te zijn op de mogelijkheid van het optreden van een tweede primaire tumor in het resterende ovarium. Het volgende follow-up schema wordt geadviseerd:

- het eerste jaar na chemotherapie maandelijks algemeen onderzoek en controle van tumormarkers (AFP, hCG)
- daarna tweemaandelijks gedurende het tweede jaar
- driemaandelijks gedurende het derde jaar
- halfjaarlijks gedurende het vierde en vijfde jaar
- daarna jaarlijks

Een CT-scan van thorax en abdomen en gynaecologisch onderzoek wordt het eerste jaar driemaandelijks en in het tweede jaar viermaandelijks verricht.

Een totale follow-up duur van vijf jaar lijkt voldoende. In geval van een dysgerminoom kan gekozen worden voor een langere follow-up tot tien jaar.

In het geval van een recidief kiemceltumor dient de behandeling volledig geïndividualiseerd te worden. Ook deze behandeling dient in een oncologisch centrum plaats te vinden.

Wanneer na twee jaar follow-up geen aanwijzingen voor recidief gevonden worden, kan het nastreven van een zwangerschap overwogen worden. Er zijn geen data over het beloop van de zwangerschap in deze specifieke patientengroep en eventuele verhoogde risico's in de zwangerschap na chemotherapie. Voor meer info: werkgroep kanker en zwangerschap (NVOG).

[Cardiovasculair risico](#)

Met het toenemen van het aantal succesvol behandelde patiënten zijn er verscheidene lange-termijn follow-up studies gepubliceerd waaruit blijkt dat mannelijke patiënten met een kiemceltumor die met cisplatin bevattende chemotherapie zijn behandeld een hoger risico hebben op cardiovasculaire toxiciteit. Het relatieve risico is ongeveer tweemaal hoger in vergelijking met de achtergrondpopulatie. Vergeleken met patiënten die alleen chirurgisch zijn behandeld hebben patiënten die tevens met chemotherapie zijn behandeld vaker hypertensie, vaker hypercholesterolemie, vaker microalbuminurie, een hogere BMI en vaker het metabole syndroom. Andere cardiovasculaire risicofactoren zoals een belaste familie anamnese en roken kan het overall risico verder verhogen.

Hoewel gerandomiseerde onderzoeken en evidence-based guidelines voor screening en preventieve maatregelen ontbreken, is het van belang om de follow-up van succesvol behandelde patiënten met kiemceltumoren niet alleen te richten op het vroegtijdig detecteren van een recidief, maar ook te richten op het eventueel ontstaan van cardiovasculaire risicofactoren. De medisch oncoloog dient de patient hierover te informeren en in samenwerking met de huisarts onderzoek te doen naar cardiovasculaire risicofactoren en deze te behandelen. De frequentie van deze controles op cardiovasculaire risicofactoren zijn jaarlijks voor wat betreft de bloeddruk en tweejaarlijks voor wat betreft metabole veranderingen (lipiden profiel, metabole syndroom, etc).

Aan eind van de follow-up (5 tot 10 jaar na voltooiën van de behandeling) dienen patiënten een "end-of-treatment summary" te krijgen waarin ze zelf geïnformeerd worden over hun ziektegeschiedenis, doorgemaakte behandeling en huidige situatie. Tevens zijn in deze "end-of-treatment summary" adviezen opgenomen over het herkennen van late effecten van de behandeling en een advies aan de huisarts, gericht op een eventueel recidief ziekte, een secundaire tumor en mogelijke ontwikkeling van cardiovasculaire risicofactoren. Zolang er voor succesvol behandelde patiënten met een kiemceltumor geen specifieke data zijn over de behandeling van cardiovasculaire risicofactoren, is het van belang om deze patiënten net als ieder ander te behandelen. Huidige cardiovasculaire risicofactoren en richtlijnen van CBO of NHG kunnen hiervoor worden gebruikt, inclusief lifestyle- en dieetadviezen, en zo nodig medicamenteuze interventie.

Voorlichting

Literatuurbespreking:

Patiënte wordt geïnformeerd over het doel van follow-up. Het is van belang om de patiënte duidelijk te instrueren ten aanzien van klachten waarbij zij moet waarschuwen, zoals buikpijn, passageklachten, (lymfeklier)zwellingen, kortademigheid, gewichtsschommelingen en toenemende vermoeidheid.

Spreiding en concentratie

Literatuurbespreking:

De follow-up van patiënten vindt plaats bij de medisch oncoloog en gynaecologisch oncoloog in een oncologisch centrum.

Sexcord-stromaceltumoren

Literatuurbespreking:

Algemeen

Sexcord-stromaceltumoren zijn zeer zeldzaam en de meeste hebben een weinig aggressief / laaggradig maligne biologisch gedrag.

Twee tot drie procent van alle ovariummaligniteiten zijn sexcord stromaceltumoren. Het grootste deel (70%) bestaat uit granulosaaceltumoren (GCT). Deze worden onderverdeeld in twee typen: het adult type (95%) en het juveniele type (5%). Deze tumoren komen in 90% van de gevallen unilateraal voor. Het adult type granulosaaceltumor komt met name op latere leeftijd voor (mediane leeftijd 50-55 jaar). De juveniele granulosaaceltumor komt vooral bij vrouwen onder de 30 jaar voor.

Prognose

Vijfjaars overleving voor stadium I GCT van 90-100%, 55-75% voor stadium II en 20-50% voor stadium III/VI [Schumer 2003].

De thecaaceltumor komt zelden in maligne vorm voor.

Sertoli-Leydigceltumoren (androblastoom) komen meestal voor in de derde en vierde decade. Deze tumoren maken slechts 0,2% uit van alle ovariummaligniteiten en is meestal van "low grade malignancy". Deze tumoren produceren meestal androgenen (tekenen van virilisatie in 70-85% van de patiënten). De vijfjaars overleving bedraagt 70-90%.

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Diagnostiek

Literatuurbespreking:

Medisch technisch

Granulosaaceltumoren kunnen oestrogenen produceren, wat op jonge leeftijd kan leiden tot een pubertas praecox, in de fertile periode tot irregulair bloedverlies en in de postmenopauze tot vaginaal bloedverlies. Er dient endometriumdiagnostiek uitgevoerd te worden om pathologie uit te sluiten. Buikpijn ten gevolge van een groeiende massa kan ook een symptoom zijn. Het androblastoom kan androgenen produceren, wat in 70-80% van de patiënten tot virilisatie leidt.

Laboratoriumonderzoek

- serum -hCG (subunit van het humaan choriogonadotrofine)
- AFP (alpha-1-foetoproteïne)
- LDH (lactaat dehydrogenase)
- 17-beta-oestradiol
- Inhibine B

Beeldvormend onderzoek

Bij een verdenking op een kiemceltumor wordt bijvoorkeur preoperatief een CT van thorax, abdomen en bekken gemaakt.

Pathologie/cytologie

De sexcord - stromaceltumoren worden ingedeeld in de pure sexcordtumoren (adulte granulosaaceltumor, juveniele granulosaaceltumor, Sertoliceltumor, sexcord tumor met annular tubules), puur stromale tumoren (fibroom, thecoom, geluteïniseerd thecoom (met scleroserende peritonitis) sclerosing stromal tumor, microcystic stromal tumor, signet-ring stromal tumor, Leydigceltumor, Steroid cell tumor NOS) en de gemengde sexcord - stromacel tumoren (Sertoli-Leydigceltumor, sexcord-stromaceltumor NOS).

De meeste van deze tumoren zijn laaggradig maligne; voor een beschrijving wordt naar de standaard tekstboeken verwezen.

Initiële behandeling

Literatuurbespreking:

Voor de sexcord-stromaceltumoren is operatieve verwijdering de behandeling van eerste keus. Zorgvuldig onderzoek van de buikholte is nodig. Stagering bestaat uit omentectomie, spoelvloeistof en biopsie van de peritoneumvlakken (pelvien, parcolisch, diafragma). Bij jonge vrouwen met stadium I ziekte is conservatieve chirurgie verantwoord. Hierbij dient wel endometriumdiagnostiek verricht te zijn om endometriumpathologie uit te sluiten. Bij dun endometrium is pipelle niet geïndiceerd. Ook is dan een uterusextirpatie niet strikt noodzakelijk; zeker niet als tweede operatie na een bij toeval achteraf gevonden granulosaceltumor bij een adnexextirpatie [Van Meurs 2013²²].

Bij postmenopauzale vrouwen of vrouwen met uitgebreide ziekte is een hysterectomie met bilaterale salpingo-oophorectomie aangewezen naast bovengenoemde stagering. Het nut van lymfeklierstagering is zeer discutabel. In een review werd gezien dat in 5 studies 86 patienten lymfeklierdissectie ondergingen, waarbij geen lymfekliermetastasen werden gevonden [Kleppe 2014¹³]. Het wordt dan ook ontraden lymfekliersampling te verrichten bij granulosaceltumoren [Thrall 2011²¹, Abu-Rustum 2006¹, Brown 2009⁵, Kleppe 2014¹³].

Adjuvante behandeling na initiële behandeling

Literatuurbespreking:

Chemotherapie

De waarde van adjuvante chemotherapie bij deze tumoren is onduidelijk. Op basis van twee studies met in totaal 14 patiënten is het in de Verenigde Staten gebruikelijk om drie BEP-kuren te geven bij Sertoli-Leydigceltumoren graad 3 of met heterologe componenten [Gershenson 2012⁹]. Totdat de resultaten bekend zijn van een lopende studie waarin BEP wordt vergeleken met carboplatin/paclitaxel, is dit evenwel geen standaard beleid. Bij niet-resectabele ziekte, kan palliatieve systemische therapie worden overwogen.

Op basis van een andere studie bij 14 patiënten kan lokale of volledige abdominale radiotherapie worden overwogen, indien bij een granulosaceltumor lokaal tumor achterblijft [Wolf 1999²⁵].

Op dit moment is er te weinig evidence voor chemotherapie in de adjuvante setting. Evidence voor een gunstig effect van chemotherapie in advanced en recidief setting is aan kritiek onderhevig [Van Meurs 2014²³]. De GOG-0264 studie naar de waarde van BEP versus carboplatin/paclitaxel wordt afgewacht [Gurumurthy 2014¹¹].

Follow-up

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Medisch technisch

Literatuurbespreking:

Bij de granulosaceltumor kan het recidief vele jaren na de diagnose optreden. Langdurige controle is daarom geïndiceerd. Controles bestaan uit anamnese, lichamelijk onderzoek, gynaecologisch onderzoek en tumormarkers (inhibine). Gedurende de eerste 2 jaar controle elke 3 maanden, daarna elke 6 maanden, gedurende tenminste 5 jaar. Sommigen adviseren de follow-up voort te zetten gedurende 10-15 jaar.

Recidief

Literatuurbespreking:

In de follow-up is verhoging van inhibine B gecorreleerd met het optreden van een recidief [Mom 2007¹⁶].

Een recidief van een granulosa-cel-tumor wordt primair chirurgisch behandeld. Bij een irresectabel recidief en/of afstandmetastasen is chemotherapie met BEP-kuren een optie, alhoewel de bijwerkingen van deze behandeling moeten worden afgewogen tegen de effectiviteit. Andere chemotherapiemiddelen die in fase-2 studies effectiviteit hebben laten zien, zijn doxorubicine, cyclofosfamide en taxanen. Tevens kan bij patiënten met een asymptomatisch recidief anti-hormonale therapie met tamoxifen, aromatase-remming, GnRH-analogen of progestagenen worden overwogen. Hiermee zijn in enkele gevallen langdurige remissies te bereiken [Korach 2009¹⁴, Brown 2004³, Brown 2005⁴, Powel 2001¹⁸, Tao 2009²⁰, Hardy 2005¹², Sommeijer 2013¹⁹]. In de studie van Van Meurs [2014b²⁴] blijken aromataseremmers wat meer succesvol.

Spreiding en concentratie

Literatuurbespreking:

Aangezien de exacte pathologisch-anatomische diagnose vaak moeilijk is en de tumor zelden voorkomt, dient de behandeling van deze groep patiënten plaats te vinden in een oncologisch centrum.

Mesenchymalen tumoren

Literatuurbespreking:

Primaire sarcomen van het ovarium zijn zeer zeldzaam en biologisch meestal zeer agressief. Van meer gynecologische origine zijn het endometriaal stromacelsarcoom (laaggradig, hooggradig, ongedifferentieerd) en het (mesodermaal) adenosarcoom, omdat zij mogelijk ontstaan in ovariële endometriosis. Zie hiervoor de [richtlijn Sarcomen](#) van de uterus.

Het carcinosarcoom (maligne mixed mesodermale tumor, MMT) bestaat uit een combinatie van een maligne epitheliale en een maligne mesenchymale component; deze tumoren gedragen en presenteren zich als maligne epitheliale ovariumcarcinomen en worden nu ook als zodanig beschouwd en behandeld: zie [richtlijn Epitheliale tumoren](#) van het ovarium.

De overige sarcomen (fibrosarcoom, angiosarcoom, liposarcoom, leiomyosarcoom) worden behandeld als het sarcoom; zie hiervoor de [richtlijn Wekedelentumoren](#).

Lymfomen en myeloïde tumoren

Literatuurbespreking:

Lymfomen kunnen primair in het ovarium voorkomen, maar zijn zeer zeldzaam. Ze worden behandeld zoals andere extranodale lymfomen; zie hiervoor de richtlijn Maligne lymfomen.

Referenties

1 - Abu-Rustum NR

Abu-Rustum NR, Restivo A, Ivy J, et al. Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumors of the ovary. [Gynecologic Oncology 2006 October;103\(1\):31-4.](#)

2 - Baranzelli MC

Baranzelli MC, Bouffet E, Quintana E, et al. Non- seminomatous ovarian germ cell tumours in children. [Eur J Cancer 2000;36\(3\):376-83.](#)

3 - Brown J

Brown J, Shvartsman H, Deavers M, et al. The activity of taxanes in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. [J Clin Oncol 2004;22\(17\):3517-23.](#)

4 - Brown J

Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, et al. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. [Gynecol Oncol. 2005;97\(2\):489-96.](#)

5 - Brown J

Brown J, Sood AK, Deavers MT, et al. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: Can routine staging lymphadenectomy be omitted? [Gynecol Oncol 2009 April;113\(1\):86-90.](#)

6 - Brown J

Brown J, Friedlander M, Backes F et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) Consensus Review for Ovarian Germ Cell Tumors. [International Journal of Gynecological Cancer 2014;24\(9\):48-54.](#)

7 - Cushing B

Cushing B, Giller R, Ablin A, et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the pediatric oncology group and the children's cancer group. [Am J Obstet Gynecol 1999;181\(2\):353-8.](#)

8 - Dark G

Dark G, Bower M, Newlands E, et al. Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. [J Clin Oncol 1997;15\(2\):620-4.](#)

9 - Gershenson DM

Gershenson DM. Current advances in the management of malignant germ cell and sex cord-stromal tumors of the ovary. [Gynecol Oncol. 2012 Jun;125\(3\):515-7](#)

11 - Gurumurthy M

Gurumurthy M, Bryant A, Shanbhag S. Effectiveness of different treatment modalities for the management of adult-onset granulosa cell tumours of the ovary (primary and recurrent). [Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 21;4:CD006912.](#)

12 - Hardy R

Hardy R, Bell J, Nicely C, et al. Hormonal treatment of a recurrent granulosa cell tumor of the ovary: case report and review of the literature. [Gynecol Oncol 2005;96\(3\):865-9.](#)

13 - Kleppe M

Kleppe M, Amkreutz LCM, Van Gorp T, et al. Lymph-node metastasis in stage I and II sex cord stromal and malignant germ cell tumours of the ovary. [Gynaecologic Oncology 133:1; april 2014; p 124-127.](#)

14 - Korach J

Korach J, Perri T, Beiner M, et al. Promising effect of aromatase inhibitors on recurrent granulosa cell tumors. [Int J Gynecol Cancer 2009;19\(5\):830-3.](#)

15 - Mangili G

Mangili G, Scarfone G, Gadducci A, et al. Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). [Gynecol Oncol 2010;119:48-52.](#)

16 - Mom C

Mom C, Engelen M, Willemse P, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. [Gynecol Oncol 2007;105\(2\):365-72.](#)

17 - Murugaesu N

Murugaesu N, Schmid P, Dancey G, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. [J Clin Oncol. 2006;24\(30\):4862.](#)

18 - Powell J

Powell J, Connor G, Henderson G. Management of recurrent juvenile granulosa cell tumor of the ovary. [Gynecol Oncol 2001;81\(1\):113-6.](#)

19 - Sommeijer DW

Sommeijer DW, Sjoquist KM, Friedlander M. Hormonal treatment in recurrent and metastatic gynaecological cancers: a review of the current literature. [Curr Oncol Rep 2013 Dec; 15\(6\):541-548.](#)

20 - Tao X

Tao X, Sood A, Deavers M, et al. Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors. [Gynecol Oncol 2009;114\(3\):431-6.](#)

21 - Thrall MM

Thrall MM, Paley P, Pizer E, et al. Patterns of spread and recurrence of sex cordstromal tumors of the ovary. [Gynecol Oncol 2011 August;122\(2\):242-5.](#)

22 - Van Meurs HS

Van Meurs HS, Bleeker MC, van der Velden J et al. The incidence of endometrial hyperplasia and cancer in 1031 patients with a granulosa cell tumor of the ovary: long-term follow-up in a population-based cohort study. [Int J Gynecol Cancer. 2013 Oct;23\(8\):1417-22.](#)

23 - Van Meurs HS

Van Meurs HS, Buist MR, Westermann AM et al. Effectiveness of chemotherapy in measurable granulosa cell tumors: a retrospective study and review of literature. [Int J Gynecol Cancer. 2014a Mar;24\(3\):496-505.](#)

24 - Van Meurs HS

Van Meurs HS, van Lonkhuijzen LR, Limpens J, et al. Hormone therapy in ovarian granulosa cell tumors: a systematic review. [Gynecol Oncol. 2014b Jul;134\(1\):196-205.](#)

25 - Wolf JK1

Wolf JK1, Mullen J, Eifel PJ, et al. Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. [Gynecol Oncol. 1999 Apr;73\(1\):35-41.](#)

26 - WHO

WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs, edited by R.J. Kurman, M.L. Carcangiu, S. Herrington, R.H. Young; IARC, Lyon 2014.

Bijlagen

1. Aanbevelingen voor nader onderzoek

Vragen die onbeantwoord blijven in deze richtlijn en nader onderzoek behoeven:

Zijn bij een recidief van een granulosaacetumorum aromataseremmers succesvoller dan andere therapieën?

Bij welke patiënte is op basis van welke kenmerken uitgebreidere diagnostiek dan het gynaecologisch onderzoek en transvaginale echografie pre-operatief geïndiceerd?

Wat is de (kosten)effectiviteit van het bepalen van tumormarkers en het uitvoeren van een CT-scan bij een willekeurige patiënte met een ovariumtumor, waarvan de a priori kans op maligniteit erg klein is?

De richtlijn pleit voor centralisatie van de behandeling van verschillende niet-epitheliale tumoren, ook van de chirurgie. Vaak blijkt echter pas postoperatief dat een ovariumtumor die pre-operatief als dermoid is ingeschat, toch een ander type niet-epitheliale ovariumtumor blijkt te zijn. Hoe moet hiermee worden omgegaan?

2. Verantwoording

Aanleiding

De Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie (CRGO) heeft het initiatief genomen tot herziening van de richtlijn 'Niet-epitheliale tumoren van ovarium en tuba' uit 2004.

Werkwijze werkgroep

De richtlijnen voor gynaecologische tumoren zijn gemaakt binnen de Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie (CRGO) van de Werkgroep Oncologische Gynaecologie (WOG). Voor samenstelling van de commissie zie hieronder. De CRGO is een multidisciplinair samengestelde commissie, waarvan de leden uit alle regio's in Nederland afkomstig zijn. De richtlijnen zijn aan alle NVOG-leden ter goedkeuring voorgelegd. De richtlijnen hebben een adviserend karakter. De CRGO zal de teksten van de richtlijnen zondig jaarlijks aanpassen.

Methodiek

De werkgroepleden gebruikten de bij hen bekende literatuur. Er is geen systematisch literatuuronderzoek verricht door een methodologisch expert.

Commentaarfase

De conceptrichtlijn is in de zomer van 2015 ter becommentariëring aangeboden aan de NVOG-leden. Het commentaar geeft input vanuit het veld om de kwaliteit en de toepasbaarheid van de conceptrichtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Vijf respondenten maakten van deze mogelijkheid gebruik. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de richtlijnwerkgroep. De richtlijn is in een plenaire vergadering op 20 april 2016 inhoudelijk vastgesteld. Ten slotte is de richtlijn ter autorisatie/ter accordering gestuurd naar de NVOG.

3. Algemene gegevens

Initiatief

WOG/CRGO

Organisatie en financiering

Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)

Verenigingen die zijn benaderd voor commentaar (en autorisatie):

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

Financiering

Deze richtlijn is gefinancierd door Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). De inhoud van de richtlijn is niet beïnvloed door de financierende instantie.

Procesbegeleiding en verantwoording

IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) is het kennis- en kwaliteitsinstituut voor professionals en bestuurders in de oncologische en palliatieve zorg. IKNL draagt bij aan het verbeteren van de zorg rond kanker door het verzamelen van gegevens, het opstellen van richtlijnen, het bewaken van kwaliteit en het faciliteren van samenwerkingsverbanden. Ons doel is de beste zorg voor iedere patiënt.

IKNL werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast het reviseren van richtlijnen faciliteert IKNL ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De kwaliteit van ontwikkelen, implementeren en evalueren van evidence en consensus based richtlijnen waarborgt IKNL door aan te sluiten bij de criteria opgesteld in de Richtlijn voor Richtlijnen (maart 2012), AGREE II en de Medisch specialistische richtlijnen 2.0.

4. Doel en doelgroep

Doelstelling

Een richtlijn is een aanbeveling ter ondersteuning van de belangrijkste knelpunten uit de dagelijkse praktijk. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek of consensus.

Doelpopulatie

Deze richtlijn is bedoeld voor vrouwelijke patiënten met een (verdenking op) een niet-epitheliale maligniteit van het ovarium.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met niet-epitheliale maligniteiten van het ovarium, zoals huisartsen, gynaecologen, chirurgen, klinisch genetici, pathologen, radiologen, radiotherapeuten, internist-oncologen, oncologieverpleegkundigen, IKNL-consulenten, maatschappelijk werkers en psychologen.

5. Samenstelling werkgroep

Alle werkgroepleden vormen met elkaar de Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie (CRGO), vallend onder verantwoordelijkheid van de Werkgroep Oncologische Gynaecologie (WOG). In deze hoedanigheid is de huidige richtlijntekst opgesteld.

Werkgroepleden

dr. W.J. van Driel, gynaecoloog, NKI-AVL, Amsterdam
C.W.M. Bloemers, radiotherapeut, NKI-AVL, Amsterdam
dr. D. Boll, gynaecoloog, Tweesteden ziekenhuis, Tilburg
M.A.D. Haverkort, radiotherapeut, Arti, Arnhem
dr. I.M. Jürgenliemk-Schulz, radiotherapeut, UMCU, Utrecht
dr. P.B. Ottevanger, internist-oncoloog, UMC St. Radboud, Nijmegen
dr. A.K. Reyners, internist-oncoloog, UMCG, Groningen
dr. E.M. Roes, gynaecoloog, Erasmus MC, Rotterdam
dr. B.F.M. Slangen, gynaecoloog, MUMC, Maastricht
dr. G.S. Sonke, gynaecoloog, NKI-AVL, Amsterdam
dr. J. van der Velden, gynaecoloog, AMC, Amsterdam
dr. K.K. Van de Vijver, patholoog, NKI-AVL, Amsterdam
dr. P.L.M. Zusterzeel, gynaecoloog, UMC St. Radboud, Nijmegen

6. Patiëntenperspectief

Bij de ontwikkeling van deze richtlijn is geen gebruik gemaakt van de input van patiënten.

Voor patiëntencontact kan men terecht bij de Stichting Olijf, te bereiken via:

Postbus 1478
1000 BL AMSTERDAM
Telefoon: 033 - 463 32 99
E-mail: olijf@olijf.nl
www.kankerpatient.nl/olijf

7. Geldigheid

Actualisatie

Deze richtlijntekst is goedgekeurd op 20 april 2016. IKNL bewaakt samen met betrokken verenigingen de houdbaarheid van deze en andere onderdelen van de richtlijn. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld.

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren.

Het Integraal Kankercentrum Nederland draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Juridische betekenis

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.

Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden.

De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

