

ADNEX, HET VERGROTE ADNEX MET INDICATIE VOOR CHIRURGIE

Versie 1.0

Discipline
Verantwoording

Multidisciplinair
NVOG

Doelstelling en doelgroep

Dit modelprotocol beoogt aan de hand van kritisch beoordeeld wetenschappelijk onderzoek aanbevelingen te doen over de chirurgische benadering van het vergrote adnex. Hierbij worden principes van minimale invasiviteit (laparoscopie en cystectomie) en de mogelijkheid van beïnvloeding van de prognose van een vroeg ovariumcarcinoom door deze principes meegewogen.

Procedure

Het onderwerp kwam ter sprake tijdens de Witte Raaf-bijeenkomsten (consensusbijeenkomsten van endoscopisch geïnteresseerde gynaecologen) op 7 en 8 maart 2002 en 13-14 maart 2003. Het conceptmodelprotocol werd beoordeeld volgens het AGREE-instrument. De conceptrichtlijn werd door vier beoordelaars beoordeeld volgens het AGREE-instrument. Hierbij wordt de richtlijn volgens standaarditems op kwaliteit beoordeeld (betrokkenheid doelgroep, kwaliteit van gebruikte literatuur e.d.).

Klinische vragen

Getracht werd antwoord te geven op de volgende klinische vragen:

1. Kan peroperatieve contaminatie van de buikholte met de inhoud van een maligne cyste ('spill') de overleving beïnvloeden?
2. Heeft de laparoscopische benadering effect op de overleving, indien maligne cellen zich in de vrije buikholte bevinden?
3. Kan met de laparoscopische benadering even effectief spill worden vermeden als bij laparotomie, en zo ja, in welke gevallen en op welke wijze?
4. Hoe kan de kans op een maligniteit in een vergroot adnex worden voorspeld?
5. Welk algoritme voor patiënten met een vergroot adnex verkleint de kans op peroperatieve spill, maar vermindert ook het aantal laparotomieën en adnexextirpaties?

Inleiding

Dit conceptmodelprotocol behandelt het vergrote adnex, maar is niet van toepassing op patiënten bij wie een vergevorderde intraperitoneale maligniteit waarschijnlijk is. In sommige gevallen van een vergroot adnex is een afwachtend beleid gerechtvaardigd [1]. Het niet-chirurgische beleid bij een vergroot adnex behoort niet tot het gebied van dit conceptmodelprotocol. Indien op basis van klachten of een mogelijke maligniteit een chirurgische behandeling geïndiceerd is, kan men enerzijds kiezen tussen een adnexextirpatie of een ovariumcystectomie en anderzijds voor een laparotomie of een laparoscopische benadering. Dit zijn twee afzonderlijke keuzen, hetgeen in het hiernavolgende wordt toegelicht.

Vragen

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.

Vraag 1

Kan peroperatieve contaminatie van de buikholte met de inhoud van een maligne cyste ('spill') de overleving beïnvloeden?

Omdat de invloed van peroperatieve spill op de overleving van het vroege ovariumcarcinoom niet experimenteel is te onderzoeken, zijn we bij de beantwoording van deze vraag afhankelijk van observationeel onderzoek. Indien de overleving na peroperatieve spill verslechtert, zou dit veroorzaakt kunnen worden door het in contact brengen van maligne cellen met de peritoneale holte, waarbij van een FIGO-stadium 1a of 1b een stadium 1c wordt gemaakt ('upstaging'). Uit casuïstische mededelingen blijkt dat toen een maligne

ovariumcyste werd gepuncteerd waarbij spill optreedt, acht weken later een op het peritoneum gemetastaseerd ovariumcarcinoom werd gevonden [2].

In een ander onderzoek werd gynaecologen gevraagd naar hun ervaringen van de laparoscopische benadering bij het onverwachte ovariumcarcinoom. In dit onderzoek werd bij 81 vrouwen met ovariumcarcinoom in stadium 1 spill niet vooropgezet voorkomen en werd bij slechts 5 vrouwen (7%) een steriel zakje gebruikt om het preparaat uit de buikholte te verwijderen. Bij 31 van de 46 vrouwen (66%) die acht dagen later of meer een laparotomie ondergingen werd intraperitoneale metastasering vastgesteld [3]. In een multicentrisch retrospectief onderzoek [4] werd in een multivariate analyse een relatief risico op sterfte gezien bij peroperatieve spill van 1,64 (CI 1,07-2,51), vergeleken met een RR van 2,65 (CI 1,53-4,56) bij reeds bestaande kapselruptuur (preoperatieve [chronische] spill). De betekenis van dit onderzoek staat ter discussie vanwege het retrospectieve karakter van de gegevensverzameling en de suboptimale staging in vijf van de zes centra.

In een prospectief onderzoek, waarin adjuvante chemotherapie bij stadium 1A of 1B (matig tot slecht gedifferentieerd) gerandomiseerd werd onderzocht [5] bleek in de latere multivariate analyse een onafhankelijk effect van peroperatieve spill op de overleving.

Een effect van peroperatieve spill op de overleving is derhalve niet met zekerheid aan te tonen, maar wel aannemelijk (klasse B). Hoe langer men na de spill wacht met de definitieve operatie, hoe groter de kans op het vinden van een vergevorderd stadium [3]. Hierbij worden kritische termijnen genoemd die variëren van 7-17 dagen.

Vraag 2

Heeft de laparoscopische benadering effect op de overleving, indien maligne cellen zich in de vrije buikholte bevinden? Na laparoscopische chirurgie van een maligne aandoening kunnen in de buikwand ter plaatse van de trocaropening z.g. 'portmetastasen' optreden. Deze metastasen worden in de regel gezien bij tumoren die al intraperitoneaal zijn gemetastaseerd. Zij worden niet geacht de overleving te beïnvloeden, omdat de levensverwachting is bepaald door de al bestaande metastasering.

Een ander verschijnsel gerelateerd aan de laparoscopische benadering is de versnelde intraperitoneale tumormetastasering ('cell seeding'). Deze is voor verscheidene tumoren in het dierexperiment aangetoond en hangt mogelijk samen met de CO₂-beschadiging van het peritoneum, waardoor implantatie van maligne cellen zou worden bevorderd [6]. Na verwarming of bevochtiging van het distensiegas of het gebruik van een ander distensiegas zoals helium of lachgas, treedt deze 'cell seeding' in mindere mate op. Voor ovariumcarcinoomcellijnen is het effect van cell seeding niet aangetoond [7]. Klinisch onderzoek waarin het dierexperimenteel onderzoek wordt bevestigd, is voor het ovariumcarcinoom niet beschikbaar.

Over de effecten van de laparoscopische benadering op de overleving van het al gemetastaseerde ovariumcarcinoom is tegenstrijdig gerapporteerd en deze vraag kan dan ook niet goed worden beantwoord.

Vraag 3

In welke gevallen kan met de laparoscopische benadering even effectief spill worden vermeden als bij laparotomie? Indien spill moet worden vermeden, biedt een cystectomy daartoe onvoldoende garantie, maar is een intacte verwijdering van het gehele adnex geïndiceerd. Dit kan per laparotomie of per laparoscopie. In geval van de laparoscopische benadering wordt het adnex van de vascularisatie ontdaan en losgeknipt van de vaatsteel. De cyste wordt in een steriele zak tegen de buikwand aangetrokken en van buitenaf aangeprikt en leeggezogen. Hierna kan de in afmeting gereduceerde cyste door de trocaropening naar buiten worden getrokken.

Een verwijdering van het adnex zonder spill kan niet slagen als de afmeting van het steriele zakje kleiner is dan die van het vergrote adnex zelf. In dat geval dient voor een laparotomie te worden gekozen. In een onderzoek van patiënten met een ovariumcyste, kleiner dan 10 cm werd gerandomiseerd tussen een benadering via laparotomie en per laparoscopie. Onbedoelde peroperatieve spill trad in beide groepen even frequent op (27% versus 30%) [8] (aanbeveling klasse A).

Vraag 4

Hoe kan de kans op een maligniteit in een vergroot adnex worden voorspeld? In onderzoeken waarin voorspellende factoren multivariaat zijn onderzocht, komen de volgende factoren als zelfstandige voorspellers naar voren: leeftijd, echoscopisch patroon, Dopplersonderzoek en CA125 [9-15]. De voorspellende waarde van

de verschillende factoren is berekend met behulp van logistische-regressietechnieken. Het grote onderscheidend vermogen tussen benigne en maligne ovariumcysten kon veelal niet worden bevestigd indien de formules werden toegepast bij patiënten uit andere ziekenhuizen (externe validatie) [16]. Het blijkt dat gynaecologen met behulp van bovenstaande factoren zelf een goede taxatie van de maligniteitskans kunnen geven [17].

Leeftijd

In verscheidene onderzoeken waarin voorspellende factoren multivariaat zijn onderzocht, wordt over de zelfstandig voorspellende waarde van de leeftijd wisselend bericht [11, 14, 18, 19].

In een prevalentieonderzoek waar de histologische diagnose werd gecorreleerd aan de leeftijd, bleek tussen het 4e en 5e decennium een sterke stijging van het risico op een maligniteit op te treden (3 naar 8) ten opzichte van vrouwen tussen de 20 en 30 jaar [20]. Minder vaak wordt aan de menopauze een zelfstandige voorspellende waarde toegeschreven [15].

Echoscopie

Het echoscopisch beeld is de belangrijkste voorspellende factor voor een maligniteit in een vergroot adnex. Over het algemeen zijn er solide (echogene) elementen in de cyste, zoals papillaire formaties ('noduli'), dikke cystewand of septa geassocieerd met een maligniteit. De aanwezigheid van ascites wijst in de regel op een verdergevoerd stadium van het ovariumcarcinoom.

Er bestaan classificaties die zijn gebaseerd op deze echoscopische kenmerken, maar die een matige specificiteit hebben (sensitiviteit 100%, specificiteit 77-83%) [21, 22]. Dat is het gevolg van endometriosecysten en benigne teratomen met hun wisselend echogene inhoud. Het verdient aanbeveling om bij de beoordeling hiermee rekening te houden. In geval van een adnexcyste met een homogene, niet-transsonde inhoud bij een premenopauzale vrouw met een verhoogd CA125 moet gedacht worden aan een endometrioom. Deze homogene inhoud wordt ook vaak gezien bij benigne teratomen. Bij verdenking hierop kan soms een röntgenfoto (tanden, bot) of MRI duidelijkheid geven.

Doppler

De Dopplerflowmeting meet de stroomweerstand van het bloed in de tumor. In maligne processen treden arterioveneuze vaatverbindingen op bij de neovascularisatie. In multivariate analyses wordt wisselend gerapporteerd over de voorspellende waarde van de Dopplerflowmeting. Zo wordt in sommige onderzoeken met de Peak Systolic Velocity een onafhankelijk voorspellend effect gevonden [10, 18, 23], terwijl anderen met de Resistance Index (RI) geen effect vinden [12]. Mogelijk is een meer centrale lokalisatie van de bloedvaten in de tumor, hetgeen met 3D-echoscopie is vast te stellen, voorspellend voor een maligniteit [24].

CA 125

Tumormerkstoffen zijn gecorreleerd aan de kans op een maligniteit. Het alfafoetoproteïne en HCG zijn geassocieerd met kiemceltumoren, de hoogte van het CA 125, CA 72-4 [14] en de CA 15,3 [25] met het epitheliale ovariumcarcinoom, het CA 19-9 met het mucineuze (borderline)carcinoom [00]. De voorspellende waarde voor primaire chirurgie van alleen het CA 125 is goed gedocumenteerd. In de premenopauze schiet vooral de specificiteit te kort als gevolg van de stijging van CA 125 bij endometriose en andere prikkeling van het peritoneum.

In de postmenopauze is de sensitiviteit niet hoog vanwege de pas late overschrijding van de afkapwaarde van het CA 125, die pas bij de hogere tumorstadia optreedt [26]. In één onderzoek heeft CA 125 een onafhankelijke voorspellende waarde bij postmenopauzale vrouwen [13].

Vraag 5

Welk algoritme voor patiënten met een vergroot adnex verkleint de kans op peroperatieve spill, maar ook het aantal laparotomieën en adnexextirpaties?

Een algoritme ('flowchart' of beslisboom) moet erop gericht zijn om bij *een gering risico* op een maligniteit een ovariumcystectomie te adviseren, bij voorkeur door middel van een laparoscopie.

Definitie. Vrouwen met een gering risico zijn vrouwen met een leeftijd jonger dan 45 jaar en een transsoon echoscopisch beeld zonder solide gedeelten (alleen dunwandige septa (< 3 mm) zijn toegestaan). Hierbij kan ook een score, b.v. Sassone, worden gebruikt. Het CA 125 is normaal. Alleen in geval van een echoscopie met homogene, echogene inhoud, passend bij een endometrioom, wordt een verhoogd CA 125 als normaal beschouwd. Indien Doppleronderzoek wordt gedaan, worden geen of alleen vaten met een normale weerstand (RI > 0,50) gemeten.

Bij een meer dan gering risico op een maligniteit dient een adnexectomie te volgen, waarbij het vergrote adnex - zonder spill - intact uit de buikholte moet worden verwijderd. Een laparoscopische benadering verdient de voorkeur, indien met redelijkheid kan worden verwacht dat het adnex zonder spill kan worden verwijderd. Dit hangt samen met de grootte van de zwelling en de verwachte soliditeit. Ook speelt de vaardigheid van de operateur en de grootte van de gebruikte steriele zakjes een rol. Een (gedeeltelijk) cysteuze zwelling kleiner dan 10 cm die voldoende zal verkleinen na punctie en drainage (van buitenaf), komt in aanmerking voor een laparoscopische benadering. Bij de laparoscopie blijkt het in meer dan de helft van de gevallen een parovariale cyste, een duidelijk endometrioom of een andere afwijking te betreffen, die het verwijderen van het gehele adnex niet noodzakelijk maakt.

Definitie. Vrouwen met een meer dan gering risico zijn vrouwen met een leeftijd van 45 jaar of ouder. Jongere vrouwen hebben ten minste één suspecte parameter (echoscopisch beeld met solide gedeelten of een verhoogd CA 125 zonder tekenen van een endometrioom), dan wel een Dopplerflowmeting met bloedvaten met een lage weerstand ($RI < 0,50$)

Bij een sterke verdenking op een maligniteit, kan - afhankelijk van de lokale omstandigheden - een gynaecoloog-oncoloog in consult worden gevraagd om tot een optimale planning van de operatie te komen.

Definitie. Vrouwen met een sterke verdenking op een maligniteit zijn vrouwen met een echoscopisch beeld met solide gedeelten en/of ascites én een verhoogd CA 125 en lage weerstandsvaten in de tumor ($RI < 0,50$).

Het algoritme is in de figuur afgebeeld.

Literatuur

1. NVOG-richtlijn 37, Simpele ovariumcyste. Utrecht: NVOG, 2001.
2. Trimbos JB, Hacker NF. The case against aspirating ovarian cysts. *Cancer* 1993; 72: 828-31.
3. Kindermann G, Maassen V, Huhn W. Laparoscopic management of ovarian tumors, subsequently diagnosed as malignant. *J Pelvic Surgery* 1996; 2: 245-51.
4. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 176-82.
5. Tropé C, Kaern J, Hogberg T, et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol* 2000; 11: 281-8.
6. Canis M, Botchorishvili R, Manhes H, et al. Management of adnexal masses: role and risk of laparoscopy. *Seminars Surg Oncol* 2000; 19: 28-35.
7. Lecuru F, Agostini A, Camatte S, et al. Impact of pneumoperitoneum on tumor growth. *Surg Endosc* 2002; 16: 1170-4.
8. Yuen PM, Yu KM, Yip SK, et al. A randomized prospective study of laparoscopy and laparotomy in the management of benign ovarian masses. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 109-14.
9. Alcazar JL, Jurado M. Using a logistic model to predict malignancy of adnexal masses based on menopausal status, ultrasound morphology, and color Doppler findings. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 146-50.
10. Aslam N, Banerjee S, Carr JV, et al. Prospective evaluation of logistic regression models for the diagnosis of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 75-80 en 2001; 96: 75-80.
11. Clayton RD, Snowden S, Weston MJ, et al. Neural networks in the diagnosis of malignant ovarian tumours. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1078-82.
12. Hata K, Akiba S, Hata T, Miyazaki K. A multivariate logistic regression analysis in predicting malignancy for patients with ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1998; 68:256-62.
13. Roman LD, Muderspach LI, Stein SM, et al. Pelvic examination, tumor marker level, and gray-scale and Doppler sonography in the prediction of pelvic cancer. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 493-500.
14. Schutter EM, Sohn C, Kristen P, et al. Estimation of probability of malignancy using a logistic model combining physical examination, ultrasound, serum CA 125, and serum CA 72-4 in postmenopausal women with a pelvic mass: an international multicenter study. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 56-63.
15. Timmerman D, Bourne TH, Taylor A, et al. A comparison of methods for preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses: the development of a new logistic regression model. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 57-65.
16. Mol BWJ, Boll D, De Kanter M, et al. Distinguishing the benign and malignant adnexal mass: an external validation of prognostic models. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 162-7.
17. Mol BWJ, Boll D, de Kanter M, Heintz APM, Symonds E, Oei SG, Bal H, Brölmann HAM. Distinguishing the benign and malignant adnexal mass: an external validation of prognostic models.

- Gynecol Oncol 2001;80:162-16717 Biagiotti R,
18. Desii C, Vanzi E, Gacci G. Predicting ovarian malignancy: application of artificial neural networks to transvaginal and color Doppler flow US. Radiology 1999; 210: 399-403.
 19. Minaretzis D, Tsionou C, Tziortziotis D, et al. Ovarian tumors: prediction of the probability of malignancy by using patient's age and tumor morphologic features with a logistic model. Gynecol Obstet Invest 1994; 38: 140-4.
 20. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR Jr, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. Obstet Gynecol 1989; 74: 921-6.
 21. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, et al. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy [see comments]. Obstet Gynecol 1991; 78: 70-6.
 22. Lerner JP, Timor-Tritsch IE, Federman A, Abramovich G. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted scoring system. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 81-5.
 23. Valentin L. Comparison of Lerner score, Doppler ultrasound examination, and their combination for discrimination between benign and malignant adnexal masses. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;15: 143-7 en 2001; 15: 143-17.
 24. Kupesic S, Kurjak A. Contrast-enhanced, three-dimensional power Doppler sonography for differentiation of adnexal masses. Obstet Gynecol 2000; 96: 452-8.
 25. Yedema C, Massuger L, Hilgers J, et al. Pre-operative discrimination between benign and malignant ovarian tumors using a combination of CA125 and CA15.3 serum assays. Int J Cancer Suppl 1988; 3: 61-7.
 26. Vasilev SA, Schlaerth JB, Campeau J, Morrow CP. Serum CA125 levels in preoperative evaluation of pelvic masses. Obstet Gynecol 1988; 71: 751-6.

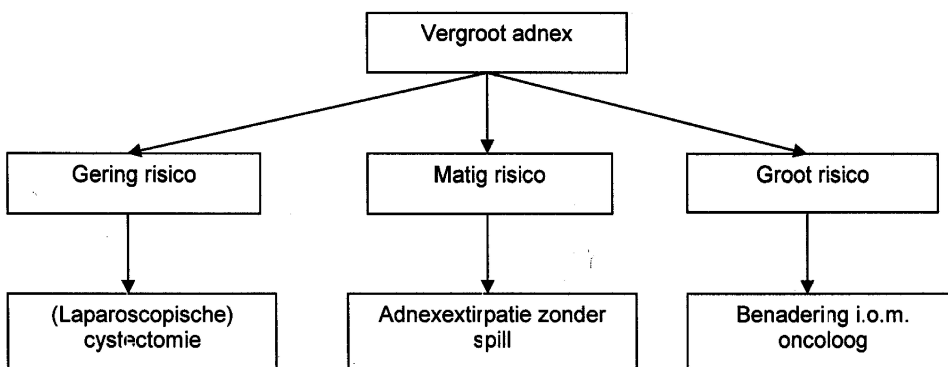
Bijlage

Classificatie wetenschappelijk onderzoek (levels of evidence) kracht van aanbeveling volgens de Royal College Obstetrics and Gynaecology (RCOG)

- 1a systematic review van RCT's
- 1b RCT
- 2a vergelijkend (prospectief) onderzoek zonder randomisatie (cohort)
- 2b niet-prospectief vergelijkend onderzoek (b.v. historische controlegroep of case-control)
- 3 series of casuïstiek
- 4 expert committee reports or opinions of gebaseerd op gerespecteerde autoriteit

Dit leidt tot de volgende classificatie van aanbevelingen:

- A ten minste één RCT bij een verder consistente literatuur van goede kwaliteit (1a-b)
- B ten minste niet gerandomiseerd, maar goed vergelijkend onderzoek (2a,b-3)
- C onderzoek van klasse 4 (expert- of authority-based)



Colofon

Auteurs en beoordelaars

De auteurs zijn dr. J.H. van Beek (gynaecoloog, Isalaklinieken, Zwolle), dr. F.W. Jansen (gynaecoloog, LUMC, Leiden) en prof.dr. H.A.M. Brölmann (gynaecoloog, Vumc, Amsterdam).
Beoordelaar was prof. dr. R.H.M. Verheijen.

Opzet van het literatuuronderzoek

In de Cochrane Library en het Cochrane Register van gecontroleerde studies werden geen publicaties over dit onderwerp gevonden. Daarnaast werd een Pubmed-search (1966-2002) in Medline verricht. De databases werden doorzocht met behulp van relevante MESH-termen, met inbegrip van alle subheadings in combinatie met het gebruik van zoektermen (keywords). Ook werden - niet systematisch - kruisreferenties opgezocht in Medline-tijdschriften alsmede in tijdschriften die geen onderdeel uitmaken van de Medline-database.

© 2006 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Dit modelprotocol is opgesteld door prof. dr. H.A.M. Brölmann in samenwerking met de Werkgroep Gynaecologische Endoscopie (WGE) en vastgesteld in de 588^e ledenvergadering d.d. 20 september 2006 te Utrecht. Een modelprotocol beschrijft een klinische procedure en vormt een verlengstuk van wetgeving of documenten opgesteld door de NVOG. Incidentele omstandigheden kunnen het onmogelijk maken om aan alle aspecten van een protocol te voldoen. Afwijkingen dienen in een verslag te worden verantwoord.

NVOG

Postbus 20075

3502 LB Utrecht

<http://www.nvog.nl>

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentie op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).