

## **Module Lymfadenectomie bij patiënten met een invasief mucineus ovariumcarcinoom t.b.v. richtlijn Ovariumcarcinoom**

### **Leeswijzer:**

Onderstaande richtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase ([www.richtlijndatabase.nl](http://www.richtlijndatabase.nl)). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdttekst.

### **Uitgangsvraag**

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

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

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

### **Inleiding**

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

### **Zoeken en selecteren**

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

### **PICO**

- P:** patiënten met een invasief mucineus ovariumcarcinoom in klinisch vroeg stadium  
**I:** lymfadenectomie/lymfekliersampling toevoegen aan de volgende stadiëring: buikspoelvocht voor cytologie, eventueel hysterectomie en BSO, peritoneumbiopsen en infracolische omentectomie  
**C:** geen lymfadenectomie/lymfekliersampling toevoegen aan de volgende stadiëring: buikspoelvocht voor cytologie, eventueel hysterectomie en BSO, peritoneumbiopsen en infracolische omentectomie  
**O:** totale overleving (na vijf en na tien jaar), ziektevrije overleving, kwaliteit van leven, bijwerkingen

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

### *Relevante uitkomstmaten*

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

### *Indien van toepassing:*

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt.

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

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

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

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

### *Per uitkomstmaat:*

#### *Ziektevrrije overleving*

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

#### *Totale overleving*

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

#### *Kwaliteit van leven*

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

#### *Bijwerkingen*

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

### *Zoeken en selecteren (Methode)*

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

De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording.

### *Verantwoording.*

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

Er zijn 20 onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse; zes artikelen hiervan zijn gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten van deze zes artikelen zijn opgenomen in de evidencetabellen. In 14 overige artikelen werd bij patiënten met een klinisch vroeg stadium mucineus ovariumcarcinoom alleen de incidentie van lymfekliermetastasen beschreven. Deze studies zijn opgenomen in de incidentietabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk-of-bias) is opgenomen in de risk-of-bias-tabellen.

## Samenvatting literatuur

### Beschrijving studies

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

### Resultaten

#### Incidentie

In de literatuur wordt een mediane incidentie van lymfekliermetastasen in klinisch vroeg stadium mucineus ovariumcarcinoom gerapporteerd van 0,95% (0-15%) (zie incidentietabel voor referenties). Hierbij moet vermeld worden dat de meeste studies geen onderscheid maken in graad of type groei (expansief versus infiltratief). Alleen de studies van Muyldermans en Van Baal beschrijven dit. In de studie van Van Baal et al. (2016) werden 648 patiënten met een klinisch vroeg stadium mucineus ovariumcarcinoom onderzocht waarvan 426 patiënten een volledige staging ondergingen. Het bleek dat de histologische differentiatiegraad van de tumor gecorreleerd was met het risico op aanwezigheid van lymfekliermetastasen. In deze studie werd een significant lager aantal lymfekliermetastasen gevonden bij graad 1 (2,1%) en graad 2 (0,9%) mucineus ovariumcarcinoom, dan bij graad 3 (13,6%). Een duidelijk hogere incidentie (15%) van lymfekliermetastasen wordt vermeld in de studie van Muyldermans et al. (2013). Ook in deze studie was incidentie lymfekliermetastase geassocieerd met histologische tumorgraad. Lymfekliermetastasen werden niet gezien bij graad 1 tumoren (n=4), maar werden bij 1 uit 13 (7,7%) graad 2 tumoren en bij 2 uit 3 (66,7%) graad 3 tumoren vastgesteld. Ondanks de kleine studiepopulatie (n=20) is het opvallend dat al de tumoren, die geassocieerd waren met lymfekliermetastasen, een infiltratief groeipatroon vormden. Bij tumoren met een expansief type groeipatroon (n=10) daarentegen werden geen met lymfekliermetastasen gediagnosticeerd.

#### Incidentietabel

Studie	Totaal n	Incidentie LKM (%)	Locatie LKM
Cass 2001	14	0 (0)	N.v.t.
Cho 2006	26	0 (0)	N.v.t.
Destelli (2010)	8	0 (0)	N.v.t.
Ditto (2012)	15	0 (0)	N.v.t.
Faught (2003)	27	1 (3,7)	Onbekend
Haller (2011)	16	0 (0)	N.v.t.
Massad (2015)	27	1 (3,7)	Para-aortaal
Morice (2003)	20	0 (0)	N.v.t.
Muyldermans (2013)	20	3 (15)	Onbekend
Negishi (2003)	49	2 (4,1)	1 - para-aortaal ipsilateraal, 2 - pelvien+para-aortaal bdz

Nomura (2009)	4	0 (0)	N.v.t.
Onda (1996)	15	1 (6,7)	Onbekend
Oshita (2012)	54	2 (3,7)*	Onbekend
Powless (2011)	29	0 (0)	N.v.t.
Sakuragi (2000)	35	1 (2,9)	Para-aortaal ipsilateraal
Schmeler 2010	51	0 (0)	N.v.t.
Suzuki (2000)	22	0 (0)	N.v.t.
Tsumura (1998)	29	1 (3,4)**	Para-aortaal
Ulker (2014)	23	1 (4,3)	Pelvien
Van Baal (2016)	426	8 (1,9)**	Onbekend

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

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

### Ziektevrije en totale overleving

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

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

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

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

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

#### Bijwerkingen

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

#### Kwaliteit van Leven

Geen enkele studie heeft kwaliteit van leven bestudeerd.

#### *Bewijskracht van de literatuur*

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

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

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

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

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

#### **Conclusies**

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

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

### Overwegingen

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

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

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

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

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

## Aanbevelingen

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

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

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

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

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

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

## Geldigheid en Onderhoud

Herbeoordeling van deze tekst moet uiterlijk drie jaar na publicatie plaatsvinden door de NVOG.

## Colofon

© 2018 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

### Auteurs

C.A.R. Lok/Nederlands Kanker Instituut Amsterdam en J. van der Velden/Academisch Medisch Centrum Amsterdam (onderdeel Masterplan richtlijnenproject).

### Meelezers

- Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie (CRGO)

### Consultatie en autorisatie

Stichting Olijf

Patiëntenfederatie Nederland

### *Belangen*

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. De ingevulde belangenverklaring zijn beoordeeld door de onafhankelijke voorzitter. Er is geen belemmering voor participatie in de werkgroep naar voren gekomen. De verklaringen kunnen worden opgevraagd bij de NVOG.

NVOG-richtlijnen/modules beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn/module wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn/module niet mogelijk is.

©Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie

Postbus 20075

3502 LB Utrecht <http://www.nvog.nl>

E-mail: [kwaliteit@nvog.nl](mailto:kwaliteit@nvog.nl)

December 2018, Utrecht

### *Disclaimer*

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de NVOG-voorlichtingsfolders, -standpunten, -richtlijnen etc., 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, standpunten of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: [kwaliteit@nvog.nl](mailto:kwaliteit@nvog.nl)).



## BIJLAGEN

### Kennislacunes

Het is niet (onvoldoende) onderzocht of lymfklierdissectie bij mucineus ovariumcarcinoom tot een slechtere kwaliteit van leven leidt.

### Indicatoren

Typering mucineus ovariumcarcinoom. Binaire onderverdeling in pathologieverslag.  
Aantal patiënten dat lymfeklierdissectie ondergaat.

### Literatuur

Muyldermans K, Moerman P, Amant F, Leunen K, Neven P, Vergote I. Primary invasive mucinous ovarian carcinoma of the intestinal type: importance of the expansile versus infiltrative type in predicting recurrence and lymph node metastases. *Eur J Cancer*. 2013 May;49(7):1600-8. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.004.  
PubMed PMID: 23321546.

Van Baal JOAM, Van de Vijver KK, Coffelt SB, van der Noort V, van Driel WJ, Kenter GG, Buist MR, Lok CAR. Incidence of lymph node metastases in clinical early-stage mucinous and seromucinous ovarian carcinoma: a retrospective cohort study. *BJOG*. Accepted 2016 October; doi: 10.1111/1471-0528.14425

Cass I, Li AJ, Runowicz CD, Fields AL, Goldberg GL, Leuchter RS, Lagasse LD, Karlan BY. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I

<p>invasive epithelial ovarian carcinomas. <i>Gynecol Oncol.</i> 2001 Jan;80(1):56-61. PubMed PMID: 11136570.</p>
<p>Cho YH, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, Nam JH. Is complete surgical staging necessary in patients with stage I mucinous epithelial ovarian tumors? <i>Gynecol Oncol.</i> 2006 Dec;103(3):878-82. PubMed PMID: 16859736.</p>
<p>Desteli GA, Gultekin M, Usubutun A, Yuce K, Ayhan A. Lymph node metastasis in grossly apparent clinical stage Ia epithelial ovarian cancer: Hacettepe experience and review of literature. <i>World J Surg Oncol.</i> 2010 Nov 30;8:106. doi: 10.1186/1477-7819-8-106. PubMed PMID: 21114870; PubMed Central PMCID: PMC3002346</p>
<p>Ditto A, Martinelli F, Reato C, Kusamura S, Solima E, Fontanelli R, Haeusler E, Raspagliesi F. Systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy in early stage epithelial ovarian cancer: a prospective study. <i>Ann Surg Oncol.</i> 2012 Nov;19(12):3849-55. doi: 10.1245/s10434-012-2439-7. PubMed PMID: 22707110</p>
<p>Faught W, Le T, Fung Kee Fung M, Krepart G, Lotocki R, Heywood M. Early ovarian cancer: what is the staging impact of retroperitoneal node sampling? <i>J Obstet Gynaecol Can.</i> 2003 Jan;25(1):18-21. PubMed PMID: 12548321.</p>
<p>Haller H, Mamula O, Krasevic M, Rupcic S, Fischer AB, Eminovic S, Manestar M, Perovic D. Frequency and distribution of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. <i>Int J Gynecol Cancer.</i> 2011 Feb;21(2):245-50. PubMed PMID: 21721192.</p>
<p>Massad LS, Gao F, Hagemann I, Powell M. Clinical Outcomes among Women with Mucinous Adenocarcinoma of the Ovary. <i>Gynecol Obstet Invest.</i> 2016;81(5):411-5. doi: 10.1159/000441791. PubMed PMID: 26583769; PubMed Central PMCID: PMC4874917.</p>
<p>Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, Pomel C, Lhommé C, Duvillard P, Castaigne D. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. <i>J Am Coll Surg.</i> 2003 Aug;197(2):198-205. PubMed PMID: 12892797.</p>
<p>Negishi H, Takeda M, Fujimoto T, Todo Y, Ebina Y, Watari H, Yamamoto R,</p>

<p>Minakami H, Sakuragi N. Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. <i>Gynecol Oncol.</i> 2004 Jul;94(1):161-6. PubMed PMID: 15262135.</p>
<p>Nomura H, Tsuda H, Susumu N, Fujii T, Banno K, Kataoka F, Tominaga E, Suzuki A, Chiyoda T, Aoki D. Lymph node metastasis in grossly apparent stages I and II epithelial ovarian cancer. <i>Int J Gynecol Cancer.</i> 2010 Apr;20(3):341-5. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181cf6271. PubMed PMID: 20375794.</p>
<p>Onda T, Yoshikawa H, Yokota H, Yasugi T, Taketani Y. Assessment of metastases to aortic and pelvic lymph nodes in epithelial ovarian carcinoma. A proposal for essential sites for lymph node biopsy. <i>Cancer.</i> 1996 Aug 15;78(4):803-8. PubMed PMID: 8756375.</p>
<p>Oshita T, Itamochi H, Nishimura R, Numa F, Takehara K, Hiura M, Tanimoto H, Noma J, Hayase R, Murakami A, Fujimoto H, Kanamori Y, Kitada F, Shitsukawa K, Nagaji M, Minagawa Y, Fujiwara M, Kigawa J. Clinical impact of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy for pT1 and pT2 ovarian cancer: a retrospective survey by the Sankai Gynecology Study Group. <i>Int J Clin Oncol.</i> 2013 Dec;18(6):1107-13. doi: 10.1007/s10147-012-0483-8. PubMed PMID: 23073623.</p>
<p>Powless CA, Aletti GD, Bakkum-Gamez JN, Cliby WA. Risk factors for lymph node metastasis in apparent early-stage epithelial ovarian cancer: implications for surgical staging. <i>Gynecol Oncol.</i> 2011 Sep;122(3):536-40. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.05.001. PubMed PMID: 21636114.</p>
<p>Sakuragi N, Yamada H, Oikawa M, Okuyama K, Fujino T, Sagawa T, Fujimoto S. Prognostic significance of lymph node metastasis and clear cell histology in ovarian carcinoma limited to the pelvis (pT1M0 and pT2M0). <i>Gynecol Oncol.</i> 2000 Nov;79(2):251-5. PubMed PMID: 11063653.</p>
<p>Schmeler KM, Tao X, Frumovitz M, Deavers MT, Sun CC, Sood AK, Brown J, Gershenson DM, Ramirez PT. Prevalence of lymph node metastasis in primary mucinous carcinoma of the ovary. <i>Obstet Gynecol.</i> 2010 Aug;116(2 Pt 1):269-73.</p>

doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e7961d. PubMed PMID: 20664385; PubMed Central PMCID: PMC4163054.
Suzuki M, Ohwada M, Yamada T, Kohno T, Sekiguchi I, Sato I. Lymph node metastasis in stage I epithelial ovarian cancer. <i>Gynecol Oncol.</i> 2000 Nov;79(2):305-8. PubMed PMID: 11063662.
Tsumura N, Sakuragi N, Hareyama H, Satoh C, Oikawa M, Yamada H, Yamamoto R, Okuyama K, Fujino T, Sagawa T, Fujimoto S. Distribution pattern and risk factors of pelvic and para-aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian carcinoma. <i>Int J Cancer.</i> 1998 Oct 23;79(5):526-30. PubMed PMID: 9761124.
Ulker V, Kuru O, Numanoglu C, Akbayır O, Polat I, Uhri M. Lymph node metastasis in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the ovary: review of a single-institution experience. <i>Arch Gynecol Obstet.</i> 2014 May;289(5):1087-92. doi: 10.1007/s00404-013-3078-3. PubMed PMID: 24213097.
Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, Boice CR, Kurman RJ, Ronnett BM. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. <i>Int J Gynecol Pathol.</i> 2004 Jan;23(1):41-4. PubMed PMID: 14668549.
Shimada M, Kigawa J, Ohishi Y, Yasuda M, Suzuki M, Hiura M, Nishimura R, Tabata T, Sugiyama T, Kaku T. Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary. <i>Gynecol Oncol.</i> 2009 Jun;113(3):331-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.02.010. PubMed PMID: 19275957.
Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, Gore ME, Kaern J, Verrelst H, Sjövall K, Timmerman D, Vandewalle J, Van Gramberen M, Tropé CG. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. <i>Lancet.</i> 2001 Jan 20;357(9251):176-82. PubMed PMID: 11213094.
Kurman RJ, Shih IeM. Seromucinous Tumors of the Ovary. What's in a Name? <i>Int J Gynecol Pathol.</i> 2016 Jan;35(1):78-81. doi: 10.1097/PGP.0000000000000266. PubMed

PMID: 26598986.

Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. Am J Surg Pathol. 2000 Nov;24(11):1447-64. PubMed PMID: 11075847.

## Evidencetabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
<b>Schmeler 2010</b>	One institute/retrospective; USA; no funding;	Inclusion:1985-2007 mucinous;cT1 Exclusion: unclear N total: 93 Intervention:51 Control:42 Groups comparable: yes	Intervention was lymphadenectomy in 51 (some had only pelvic/pelvic and pao/pao only) together with other type of staging	42 had no lymphadenectomy but other type of staging	Length of fup: 63 and 67 months Median 34 and 46 Range 1 – 254 and 2 – 220  Lost to FU: no info  Incomplete outcome data: none mentioned	OS: 83% (95% CI: 67-91%) vs 69% (95%CI: 50% - 82%) p=0,23  PFS: 80% (95% CI: 63-90%) vs 63% (95% CI: 44-76%) p=0,12	10 yrs OS: 75% vs 69%, not significant  In FU in both arms 1 nodal recurrence  Issues: In both study arms, 25% received chemotherapy Indications for chemotherapy are not specified.
<b>Oshita 2013</b>	Multiple institute (n=16)/retrospective/Japan ; no funding mentioned	Inclusion :1995-2005 mucinous as part of all histologies;cT1,2 Exclusion: unclear N total:104 Intervention: 54 Control: n=50 Groups comparable: yes	Intervention was complete lymphadenectomy in n=54	N=50 had no lymphadenectomy at all	Length of FU: median 1975 days; IQR (1288–2761)  Lost to FU: no info  Incomplete outcome data: none mentioned	For the total group cT1 and cT2: The 5-year PFS and OS rates were 83.5 % and 89.3 % in Group LA and 80.3 % and 86.2 % in Group no-LA, respectively P = 0.3356 and P = 0.1477 for PFS and OS respectively  For the cT2 group there was a significant difference both for PFS and OS	Issues: 1. no exact data on PFS and OS in cT1 mucinous group. The total group cT1 and cT2 did not show significant differences in PFS and OS, but cT2 alone was significant different. Therefore, most likely, the cT1 group was not significant different.  2. Chemotherapy in both arms: > 50 % of patients received chemotherapy, which would influence OS and PFS. It is unknown whether patients in subgroups cT1 and mucinous received chemotherapy.

<p><b>Cho 2006</b></p>	<p>Retrospective observational cohort study (n=85) Setting: 1990-2005, Korea No funding mentioned</p>	<p>Inclusion: -clinical stage I mucinous epithelial tumor -review pathology MOC with stromal invasion&gt;3mm -no documented macroscopic metastases -staging procedure: either complete staging with PAN+PLN or incomplete staging (&gt;1 procedures was left out)</p> <p>Exclusion: None mentioned</p> <p>N total: 85 MOC Intervention: 26 Control: 59</p> <p>Important prognostic factors<sup>2</sup>: Not specified for MOC</p> <p>Groups comparable:yes</p>	<p>N=26 complete staging</p>	<p>N=59 incomplete staging</p>	<p>Mean FU complete staging: 44.3 ± 24.6 (36.5) months Mean FU incomplete staging: 69.6 ± 45.6 (73.0) months</p> <p>Lost to FU: no info</p> <p>Incomplete outcome data: none mentioned</p>	<p>In n=26, no lymph node metastases</p> <p>Including 179 borderline tumors: Complete vs incomplete staging: &gt;significantly longer duration of surgery (188.6 ± 51.7 min versus 97.9 ± 46.6 min), &gt;more bloodloss (304.5 ± 410.3 ml versus 106.1 ± 155.2 ml), &gt;more hospital days (15.9 ± 6.9 versus 9.6 ± 4.7 days) &gt;more complications (12.9% versus 1.0%)</p> <p>No difference number of recurrences: 11.5% (complete staging) versus 6.8% (incomplete staging)</p>	<p>In group of incomplete staging, it is unknown which procedure was omitted</p> <p>Reasons for incomplete staging were not specified</p> <p>Number of removed lymph nodes is unknown</p>
<p>Muyldermans 2013</p>	<p>Retrospective observational cohort study Setting: 1993-2011, Belgium No funding mentioned</p>	<p>Inclusion: all MOC Exclusion: - metastatic invasive MOC, - borderline tumor. -microinvasive carcinoma, - Seromucinous carcinoma</p> <p>N total: 44 MOC, of whom 20 underwent staging PAN+PLN</p> <p>Intervention: n=10 Control: n=10</p>	<p>Expansile type MOC</p>	<p>Infiltrative type MOC</p>	<p>Median FU FIGO I: 63.7 months</p> <p>Loss-to-FU: not mentioned</p>	<p>Exp type: 0/10 LNM Infil type: 3/10 LNM =33%</p> <p>G1: 0/4 LNM G2: 1/12 LNM = 8.3% G3 2/3 LNM = 66.7%</p> <p>FIGO I MOC: G1 (n=17): two recurrence (did not receive chemo) G2 (n=15): no recurrence (12 had chemo) G3 (n=1): no recurrence (no chemo)</p> <p>Exp type (n=21), no recurrence (11 patients received chemo) Infil type (n=12), 16.7% recurred (patients who had chemo (n=4) did not develop recurrence)</p>	<p>Survival data not specified between relevant groups</p> <p>Reasons for chemotherapy yes/no unspecified</p>

<b>Van Baal 2016</b>	Retrospective observational cohort study Setting: 2002-2012, The Netherlands Source of funding: None	Inclusion: - All MOC  Exclusion: -borderline, IEC -metastasis from different primary origin  N total: 915 MOC, of whom 648 clinical FIGO I/II  Intervention: n=426 Control: n=222  Groups comparable: yes	Lymph node sampling during staging procedure	Staging without sampling	Length FU: >24 months  Loss-to-follow-up: unknown	Total group early MOC who had lymph node sampling (n=426): 1.9% LNM Per tumor grade: G1 = 4/190=2.1% G2 = 1/115=0.9% G3 = 3/22=13.6% → P<0.001  PFS Intervention group versus control group comparable (p=0.29)	Reasons for not performing complete staging are unknown  Data on tumor grade was missing in 229 (out of 915) patients
<b>Ditto 2012</b>	Prospective cohort study Setting: 2003-2011, Italy Source of funding: None	Inclusion: -Clinically eEOC (FIGO I and II) -Staging incl system PLN+PAN  Exclusion: -Extrapelvic metastases -borderline tumor -previous retroperitoneal surgery  N total: 15 eMOC (total 111 eEOC)	Staging + system PLN and PAN	n/a	Length FU: n/a	0/15 eMOC had LNM In 16/111 eEOC (14.4%) complications related to lymphadenectomy	Complications not specified for patients with MOC

## Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Ayhan 2005	Niet gespecificeerd voor mucineus histotype
Chang 2012	Niet gespecificeerd voor mucineus histotype
Poncheville 2001	Niet gespecificeerd voor mucineus histotype
Fournier 2009	Niet gespecificeerd voor mucineus histotype
Kim 2010	Niet gespecificeerd voor mucineus histotype
Xianxian Li 2013	Niet gespecificeerd voor mucineus histotype
Maggioni 2006	Niet gespecificeerd voor mucineus histotype
Roger 2008	Niet gespecificeerd voor mucineus histotype
Simsek 2009	Niet gespecificeerd voor mucineus histotype
Skirnisdottir 2005	Niet gespecificeerd voor mucineus histotype
Svolgaard 2014	Niet gespecificeerd voor mucineus histotype
Timmers 2010	Niet gespecificeerd voor mucineus histotype
Urmancheeva	Niet gespecificeerd voor mucineus histotype
Zhou 2016	Niet gespecificeerd voor mucineus histotype
Carnino 1997	Klinisch stadium voor mucineus type niet bekend
Colomer 2008	Onbekend totaal aantal mucineus ovariumcarcinoom patiënten
Harter 2007	Klinisch stadium niet zeker



## Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (PubMed)	<ol style="list-style-type: none"> <li>"Ovarian Neoplasms"[Mesh] (70416)</li> <li>ovar*[tiab] AND (neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab] OR carcin*[tiab] OR tumour*[tiab] OR tumor*[tiab] OR malig*[tiab]) (91126)</li> <li>Mucinous[tiab] OR epitheli*[tiab] (396502) 4. (#1 OR #2) AND #3 (19111)</li> <li>lymphadenectom*[tiab] OR (lymph node*[tiab] AND dissection[tiab]) OR (lymph node*[tiab] AND sampling[tiab]) (32947)</li> <li>"Lymph Node Excision"[Mesh] (39028) 7. #5 OR #6 (54707)</li> <li>#4 AND #7 (317)</li> <li>(#4 AND #7) Filters: Publication date from 2000/01/01 to 2016/12/31; English (205)</li> </ol>	205
EMBASE	<ol style="list-style-type: none"> <li>ovary tumor/exp (114555)</li> <li>ovar*:ti,ab AND (neoplas*:ti,ab OR cancer*:ti,ab OR carcin*:ti,ab OR tumour*:ti,ab OR tumor*:ti,ab OR malig*:ti,ab) (117061)</li> <li>Mucinous:ti,ab OR epitheli*:ti,ab (477748) 4. (#1 OR #2) AND #3 (24790)</li> <li>lymphadenectom*:ti,ab OR (lymph node*:ti,ab AND dissection:ti,ab) OR (lymph node*:ti,ab AND sampling:ti,ab) (49430)</li> <li>'lymph node dissection'/exp (55589) 7. #5 OR #6 (72030)</li> <li>#4 AND #7 (618)</li> <li>#4 AND #7 AND [english]/lim AND [2000-2016]/py (503)</li> </ol>	503
Cochrane	<ol style="list-style-type: none"> <li>MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees (1483)</li> <li>ovar* AND (neoplas* OR cancer* OR carcin* OR tumour* OR tumor* OR malig*) (4686)</li> <li>Mucinous OR epitheli* (6425) 4. (#1 OR #2) AND #3 (970)</li> <li>lymphadenectom* OR (lymph node* AND dissection) OR (lymph node* AND sampling) (2140)</li> <li>MeSH descriptor: [Lymph Node Excision] explode all trees (1306) 7. #5 OR #6 (2633)</li> <li>#4 AND #7 (44)</li> <li>#4 AND #7 AND Publication Year from 2000 to 2016 (41, CDSR: 26, CENTRAL: 13)</li> </ol>	41
Totaal zonder duplicaten: 735		

## Algemene gegevens

Korte titel (max 40 tekens)	Lymfadenectomie bij invasief MOC
Volledige titel (max 100 tekens)	Lymfadenectomie bij patiënten met een invasief mucineus ovariumcarcinoom
Versie (eerste versie of herziening van bestaande module op de richtlijndatabase)	1
Submodule van: (indien van toepassing)	
Referentie stijl	
Taal (Nederlands/Engelse vertaling/Engels geautoriseerd)	Nederlands
Methode (evidence/consensus)	
Autorisatiedatum	Dec 2018

Aanbevolen termijn voor herbeoordeling (jaartal)	2021
<b>Tags:</b>	
Zorgproces (Preventie, diagnostiek, behandeling, prognose, screening, nazorg)	Behandeling
Symptomen (volgens ICPC)	
Aandoening (volgens ICD10)	Invasief mucineus ovariumcarcinoom
Specialisme (relevant voor welke specialismen)	Gynaecologie
Trefwoorden (overige relevante termen, maximaal 2)	
<b>Koppelingen andere aanbevelingen</b>	
Gerelateerde modules (die geen onderdeel van de huidige richtlijn zijn)	
Gerelateerde richtlijnen	
<b>Bijlagen</b>	
HTML Bijlagen (welke bijlagen wilt u koppelen, graag juiste naam en volgorde doorgeven)	<i>Denk aan indicatoren, kennishiaten</i>
Hyperlinks (welke hyperlinks wilt u relateren, graag juiste naam en volgorde doorgeven)	<i>Denk aan <a href="http://www.kennisinstituut.nl">www.kennisinstituut.nl</a>, link naar patiëntenorganisatie</i>
Bijlagen als bestand (bijv. word of excel)	<i>Denk aan stroomschema</i>