

OVARIELE TUMOREN

1.OVERZICHT

1. Borderline tumoren:

Stadium I-IV

2. Invasieve epitheliale tumoren:

Stadium I-IV

NB: microinvasieve tumoren:

- zelfde prognose en therapie als borderline tumoren
- kleine stromale foci (tot 2 mm) van alleen liggende cellen of kleine clusters, soms cribriform of ronde aggregaten van papillae
- minimale stromale reactie

2. STADIUMINDELING (FIGO) EN STADIERING

1. Stadiëring:

Deze staging geldt voor alle maligne ovariumtumoren.

1.1. Stadium I:

Tumor beperkt zich tot de ovaria:

- stadium IA (pT1a): tumor beperkt tot 1 ovarium, geen maligne ascites, geen tumor op de uitwendige oppervlakte, kapsel intact
- stadium IB (pT1b): tumor beperkt tot beide ovaria, geen maligne ascites, geen tumor op de uitwendige oppervlakte, kapsel intact
- stadium IC (pT1c): stadium IA of B maar met tumor aan de oppervlakte van 1 of beide ovaria of geruptureerd kapsel of ascites met maligne cellen of positieve peritoneale washings

1.2. Stadium II:

Tumor in 1 of beide ovaria met pelvische extensie:

- stadium IIA (pT2a) : extensie en/of implants in de uterus en/of tubae; geen maligne ascites
- stadium IIB (pT2b) : extensie naar andere pelvische organen, geen maligne ascites
- stadium IIC (pT2c) : stadium IIA of B met maligne ascites of maligne spoelvocht

1.3. Stadium III:

Tumor in 1 of beide ovaria met peritoneale implanten buiten de pelvis en/of positieve retroperitoneale of inguinale lymfeklieren, metastasen op het leveroppervlak is gelijk aan een stadium III, tumor beperkt tot de pelvis maar met histologisch bewezen extensie naar de dundarm of omentum.

- stadium IIIA (pT3a) : negatieve nodi maar met histologisch bewezen microscopische uitzaaiing op abdominaal peritoneum
- stadium IIIB (pT3b) : macroscopisch intraperitoneale peritoneale metastasen, alle < 2 cm in diameter. Nodi negatief.
- stadium IIIC (pT3c) : abdominale implanten > 2 cm en/of retroperitoneale of inguinale nodi (pN1)

1.4. Stadium IV:

1 of beide ovaria met meta's extra-abdominaal.

Pleuraal vocht moet cytologisch positief zijn.

Leverparenchymaantasting = IV.

1.5. Regels voor stadiumbepaling:

Het stadium is gebaseerd op de laparotomiebevindingen (met of zonder laparoscopie), het klinisch en het radiologisch onderzoek. Alle radiologische onderzoeken zijn toegestaan.

2. Gradering:

Momenteel zijn meerdere graderingen voor het ovariumcarcinoom in gebruik.

2.1. FIGO

De oudste gradering is deze volgens de FIGO-richtlijnen:

- graad 1: max. 5% van de tumor is solied
- graad 2: 5-50% van de tumor is solied
- graad 3: >50% van de tumor is solied

Deze gradering wordt momenteel als verouderd beschouwd en wordt niet meer gebruikt.

2.2. Silverberg-score

De Silverberg-score maakt gebruik van 3 kenmerken van de tumor die elk een score genereren, waarbij de som de uiteindelijke graad van de tumor bepaalt.

Architecturaal groeipatroon:

- hoofdzakelijk glandulair: score 1
- hoofdzakelijk papillair: score 2
- hoofdzakelijk solied: score 3

Kernatypie:

- gering (vrij uniforme kernen): score 1
- matig (tussen 1 en 2): score 2
- ernstig (sterk wisselend, nucleolen, ...): score 3

Aantal mitosen/10 HPF:

- 0-9: score 1
- 10-24: score 2
- >24: score 3

De uiteindelijke som bepaalt de graad van tumor:

- som 3-5: graad 1
- som 6-7: graad 2
- som 8-9: graad 3

2.3. MD Anderson

Meer recent is de gradering volgens MD Anderson.

Hierbij wordt een tweetrapsstelsel gehanteerd op basis van kernuniformiteit, mitosen, atypie.

Dit systeem is zeer reproduceerbaar en geeft aanleiding tot een onderverdeling in een laaggradig en een hooggradig carcinoma, waarbij deze 2 entiteiten pathogenetisch niet als een continuum worden beschouwd maar eerder als 2 aparte entiteiten.

Momenteel wordt ervoor geopteerd om in de gradering van het ovariumcarcinoom zowel het systeem volgens Silverberg als dit volgens MD Anderson te hanteren voor sereuze tumoren, Silverberg-score voor mucineuze carcinoomen en FIGO-gradering voor endometroïde carcinoomen.

Clear cell carcinoomen worden niet gegradeerd. Ze worden steeds als hooggradig beschouwd.

3. HISTOLOGISCHE INDELING (WHO 2003)

1. Tumoren uitgaand van het oppervlakte epitheel - stroma:

- Sereuze tumoren
 - > Maligne
 - Adenocarcinoma
 - Papillair adenocarcinoma van het oppervlak
 - Adenocarcinofibroma (maligne adenofibroma)
 - > Borderline tumoren
 - Papillaire kystische tumor
 - Papillaire tumor van het oppervlak
 - Adenofibroma en cystadenofibroma
 - > Benigne
 - Cystadenoma
 - Papillair cystadenoma
 - Papilloma van het oppervlak
 - Adenofibroma en cystadenofibroma
- Mucineuze tumoren
 - > Maligne
 - Adenocarcinoma
 - Adenocarcinofibroma (maligne adenofibroma)

- > Borderline tumoren
 - Intestinaal type
 - Endocervicaal type
 - > Benigne
 - Cystadenoma
 - Adenofibroma en cystadenofibroma
 - > Mucineuze cystische tumor met murale nodules
 - > Mucineuze cystische tumor met pseudomyxoma peritonei
 - Endometrioïde tumoren
 - > Maligne
 - Adenocarcinoma, NOS
 - Adenocarcinofibroma (maligne adenofibroma)
 - Carcinosarcoma
 - Adenosarcoma
 - Endometroid stromaal sarcoma (laaggradig)
 - Ongedifferentieerd ovarieel sarcoma
 - > Borderline tumoren
 - cystische tumor
 - Adenofibroma en cystadenofibroma
 - > Benigne
 - Cystadenoma
 - Adenofibroma en cystadenofibroma
 - Heldercellige tumoren
 - > Maligne
 - Adenocarcinoma
 - Adenocarcinofibroma (maligne adenofibroma)
 - > Borderline tumoren
 - cystische tumor
 - Adenofibroma en cystadenofibroma
 - > Benigne
 - Cystadenoma
 - Adenofibroma en cystadenofibroma
 - Transitionele tumoren
 - > Maligne
 - Transitioneel cel carcinoma (niet-Brenner type)
 - Maligne Brenner tumor
 - > Borderline tumoren
 - Borderline Brenner tumor
 - Prolifererende variant
 - > Benigne
 - Brenner tumor
 - Metaplastische variant
 - Squameuze tumoren
 - > Spinocellulair carcinoma
 - > Epidermoïde cyste
 - Gemengde epitheliale tumoren (specifiëren)
 - > Maligne
 - > Borderline tumoren
 - > Benigne
 - Ongedifferentieerd carcinoma
 - Adenocarcinoma niet klassificeerbaar (Not otherwise specified of NOS)

2. Sex cord stromale tumoren:

- Granulosa-stromale cel tumoren:
 - > Granulosa cel tumor
 - Adulte type
 - Juveniel type
 - > Thecoma- fibromagroep
 - Thecoma

- typisch
 - geluteïniseerd
 - Fibro-fibrosarcoma
 - fibroma
 - celrijk fibroma
 - fibrosarcoma
 - Stromale tumor met minimale sex cord elementen
 - Scleroserende stromale tumor
 - Zegelring stromale tumor
 - Niet klassificeerbaar
- Sertoli-stromale cel tumoren
 - > Sertoli cel tumor
 - > Stromale-Leydig cel tumor
 - > Sertoli-Leydig cel tumor (androblastoma)
 - goed gedifferentieerd
 - intermediair gedifferentieerd
 - variant met heterologe elementen
 - slecht gedifferentieerd
 - variant met heterologe elementen
 - retiforme variant
 - variant met heterologe elementen
- Sex cord stromale tumoren van gemengd of niet-klasseerbaar type
 - > gynandroblastoma
 - > sex cord stromale tumor met annulaire tubuli
 - > niet classificeerbaar (NOS)
- Steroïd cel tumoren
 - > stromaal luteoma
 - > Leydig cel tumor groep
 - Hiluscel tumor
 - Leydig cel tumor, niet-hilair type
 - Leydig cel tumor, NOS
 - > Steroïd cel tumor, NOS
 - goed gedifferentieerd
 - maligne

3. Kiemceltumoren:

- Primitieve kiemceltumoren
 - > Dysgerminoma
 - > Endodermale sinus tumor (yolk sac tumor)
 - Polyvesiculaire vitelliene tumor
 - Glandulaire variant
 - Hepatoïde variant
 - > Embryonaal carcinoma
 - > Polyembryoma
 - > Choriocarcinoma
 - > Gemengde kiemceltumor (vb. dysgerminoma + end. sin. tumor, ...)
- Bifasisch of trifasisch teratoma
 - > Immatuur teratoma
 - > Matuur teratoma
 - Solied
 - Cystisch
 - Dermoid cyste
 - Fetiform teratoma (homunculus)
- Monodermaal teratoma en somatisch-type tumoren geassocieerd met dermoid cyste
 - > Thyroid tumor groep
 - Struma ovarii
 - Benigne

- Maligne
- > Carcinoid groep
 - Insulair
 - Trabeculair
 - Mucineus
 - Strumaal carcinoid
 - Gemengd
- > Neuro-ectodermale tumorgroep
 - Ependymoma
 - Primitieve neuro-ectodermale tumor
 - Medullo-epithelioma
 - Glioblastoma multiforme
 - Andere
- > Carcinoma groep
 - Spinocellulair carcinoma
 - Adenocarcinoma
 - Andere
- > Melanocyttaire groep
 - Maligne melanoma
 - Melanocyttaire naevus
- > Sarcoma groep (specifiëren)
- > Sebaceuze tumor groep
 - Sebaceus adenoma
 - Sebaceus carcinoma
- > Hypofyse groep
- > Retinal anlage groep
- > Andere
- Gemengde tumor met kiemcel en stromale elementen
 - > Gonadoblastoma
 - Variant met maligne kiemceltumor
 - > Gemengde kiemceltumor - stromale tumor
 - Variant met maligne kiemceltumor

4. Tumoren van het rete ovarii:

- Adenocarcinoma
- Adenoma
- Cystadenoma
- Cystadenofibroma

5. Verscheidene tumoren:

- Kleincellig carcinoma, hypercalcemisch type
- Kleincellig carcinoma, pulmonaal type
- Grootcellig neuro-endocrien carcinoma
- Hepatoid carcinoma
- Primair ovarieel mesothelioma
- Wilms tumor
- Zwangerschapschoriocarcinoma
- Hydatiforme mole
- Adenoid kystisch carcinoma
- Basaalcel tumor
- Ovariële Wolffiaanse tumor
- Paraganglioma
- Myxoma
- Weke delen tumor niet specifiek voor het ovarium
- Andere

6. Lymfoïde en hematopoëtische tumoren:

- Maligne lymfoma
- Leukemie
- Plasmacytoma

7. Metastasen

4. PRE- EN PEROPERATIEVE ONDERZOEKEN EN VOORBEREIDINGEN

1. Staging onderzoeken:

Bij vermoeden van maligne ovariële tumor:

- Grondige anamnese inclusief familiale antecedenten.
- KO + gynaecologisch onderzoek (recto-vaginaal) + uitstrijkje
- Biochemie:
 - > Routine-bloedname
 - > CA 125 en CEA
 - > a-foetoproteïne, b-HCG en NSE bij jonge vrouwen (<35 jaar)
 - > FSH-LH-E2-testosterone bij sex cord stromale tumoren
 - > Karyotype bij premenarchale patiënten (op perifeer bloed)
- EKG en longfunctie op indicatie
- RX thorax
- RX mammo/echo
- CT abdomen
- RX colon op indicatie

Bij vermoeden van stadium \geq III (bij pelviene massa + ascites en/of omentale en/of para-aortale klieren en/of andere extrapelviene metastasen):

- rectoscopie - cystoscopie - andere
- CT thorax: bij para-aortale klieren of pleuravocht of vermoeden van pleurale of longmetastasering
- gastroscopie en RX colon bij niet-sereuze tumoren

Open laparoscopie:

- het stellen van een histologische diagnose
- beoordeling van primaire operabiliteit
in functie van leeftijd, uitgebreidheid van de abdominale carcinomatose en comorbiditeit kan neo-adjuvante chemo overwogen worden

Bij verdenking op ovariumcarcinooma met minimale ovariële aantasting op beeldvorming/laparoscopie ook curettage uit te voeren om een primair uterien sereus carcinooma uit te sluiten.

5. BEHANDELING

5.1. ALGEMEEN

Bij enig vermoeden op maligniteit dient eveneens een omentectomie uitgevoerd te worden.

5.2. EPITHELIALE TUMOREN

1. Borderline tumoren:

1.1. Prognose

De voornaamste prognostische factoren zijn stadium en ploidie.

Sereuze borderline tumoren zijn soms van het micropapillaire type en hebben een slechtere prognose (tevens vaker stadium II-IV).

Bij 30-40 % van de sereuze borderline tumoren komen implanten voor.

Deze hebben een variabel histologisch uitzicht, wat zich in de volgende klassificatie vertaalt:

- niet-invasieve implanten (88%)
 - > epitheliale
 - > desmoplastische
- invasieve implanten (12%)

1.2. Epitheliale implanten

Meestal op het peritoneale oppervlak of in subperitoneale invaginaties.

Groeien niet invasief en veroorzaken geen of nauwelijks stromale reactie.

1.3. Desmoplastische implanten

Hoofdzakelijk stromale proliferatie met slechts een beperkte epitheliale component.

Voornamelijk op het serosale oppervlak of in invaginaties tussen lobules vet van het omentum.

Groeien niet invasief.

1.4. Invasieve implanten

Wanordelijke infiltratie van de normale weefsel.

Niet enkel in invaginaties.

Onregelmatige grens met omgevend weefsel.

Groeit invasief.

Een invasieve implantaat van een niet-invasieve SBOT kan aanleiding geven tot metastasen op afstand, terwijl de oorspronkelijke tumor deze capaciteit niet had (vermits niet-invasief).

Enkel de invasieve implanten hebben prognostisch belang, bij niet-invasieve implanten verandert de prognose niet.

Van zodra er invasiviteit van de sereuze ovariële tumor optreedt, spreken we niet meer van invasieve implanten maar van metastasen.

1.5. Chirurgie: stadium I-IV

De belangrijkste hoeksteen van de behandeling:

- Hysterectomia totalis + bilaterale adnexectomie met infracolische omentectomie + biopsies diafragma, paracolisch, bekken en cytologie van het peritoneaal vocht. Appendectomie bij mucineuze tumoren.
- Patiënten met unilaterale diploïde tumor (stadium I) kunnen behandeld worden met een unilaterale salpingo-oophorectomie + omentectomie. Bij sereuze borderline tumoren is een biopsie van het contra-laterale ovarium te overwegen. Behoud van het contra-laterale ovarium dient overwogen te worden bij vrouwen met kinderwens. Nadat aan de kinderwens is voldaan, worden het contra-laterale ovarium en de uterus best verwijderd.

Opmerking: risicoprofiel kan verder verfijnd worden door bilaterale ploïdiebepaling; in functie van kinderwens.

II-IV: alle macroscopische localisaties dienen verwijderd.

Lymfadenectomie (in afwezigheid van vergrote klieren niet geïndiceerd).

1.6. Adjuvante behandeling

Geen bewezen nut.

2. Invasieve epitheliale tumoren:

2.1. Chirurgie

Stadium Ia: goed gedifferentieerd/laaggradig

- bilaterale salpingo-oöforectomie + omentectomie + biopsies diafragma, paracolisch, bekken en cytologie peritoneaal vocht (eventueel unilaterale salpingo-oöforectomie bij jonge patiënten)

Stadium Ia-c: matig tot weinig gedifferentieerd/hoggradig

- idem Ia + para-aortaal en bekken lymfadenectomie

Stadium II-IV:

- primaire debulking tot geen resttumor is de standaard. Bij optimale debulking dient een pelviene en para-aortale lymfadenectomie uitgevoerd te worden
- intervaldebulking na 3-4 cycli neo-adjuvante chemo. Cfr. primaire debulking

2.2. Adjuvante chemo

Stadium Ia: goed gedifferentieerd/laaggradig

- geen chemo

Stadium Ia: matig tot weinig gedifferentieerd/hoggradig

Stadium Ib-II:

- 6 cycli Carboplatinum (in geselecteerde gevallen kan TC overwogen worden)
- AUC 5 driewekelijks
- na optimale debulking: Taxol/Carboplatinum (6x) 175 mg/m² over 3 uur/AUC 6

- eventueel intervaldebulking na 3 kuren chemo

Stadium II-IV: bij oudere patiënten of patiënten in slechte algemene toestand monotherapie met Carboplatinum (AUC 5).

2.3. Behandeling van recidief

Bij patiënten met een laattijdig recidief (>12 maanden zonder behandeling) dient secundaire debulking chirurgie overwogen te worden.

Factoren die bij de beoordeling een rol spelen zijn:

- een lang behandelingsvrij interval (>12 maanden)
- gelocaliseerd recidief
- goede performance status
- complete respons op de eerstelijnsbehandeling of vroegtijdig stadium bij primaire behandeling
- geen resttumor bij primaire debulking
- suboptimale stadiëring bij primaire chirurgie
- afwezigheid van ascites

Chirurgische behandeling van recidief heeft enkel zin indien een volledige debulking zonder tumorrest kan bekomen worden. Eventueel wordt een open laparoscopie verricht om een peritoneale carcinomatose te evalueren. Een secundaire debulking is enkel zinvol wanneer het mogelijk is geen residuele tumor achter te laten.

2.4. Behandeling inoperabel recidief

Niet platinum resistent:

- recidief 6 - 12 maanden na de laatste behandeling:
 - > Carboplatinum AUC x5 of TC wekelijks of
 - > Carboplatinum AUC 4/Gemcitabine 800 mg/m² dag 1, dag 8
- recidief >12 maanden na de laatste behandeling:
 - > Carboplatinum AUC 4/Gemcitabine 800 mg/m² dag 1, dag 8
 - > Taxol (175 mg/m² over 3 uur - Carboplatinum AUC 6. Secundaire debulking of secundaire intervaldebulking te overwegen of
 - > TC wekelijks
- recidief >6 maanden maar na 2de lijns platinumbehandeling:
 - > overweeg 18x TC wekelijks

Platinum resistent:

- enkel stabilisatie of progressie tijdens platinum houdende chemotherapie of recidief <6 maanden na de laatste behandeling
 - Caelyx
 - Topotecan: wekelijks of 3-wekelijks
 - Carbo-Gemzar
 - TC wekelijks
 - Nolvadex D (CU)

5.3. STROMALE TUMOREN

1. Granulosacel of theca tumor:

De zuivere thecacel-tumoren hebben een benigne verloop. Daartegenover hebben granulosaceltumoren een variabele graad van maligniteit. De prognose van granulosaceltumoren is relatief gunstig. Ze kunnen echter laattijdig recidiveren (vb. na 20 jaar). Circa 80% van de patiënten hebben een stadium I. Slechts 5% van de tumoren zijn bilateraal.

Het stadium of de aanwezigheid van resttumor en extra-ovariële meta's zijn de voornaamste prognostische factoren. Zoals bij weke-delensarcomen is de mitotische activiteit bepalend voor de graad van maligniteit, andere criteria zijn de cel- en kernatypieën, ruptuur, bilateraliteit. In tegenstelling tot de epitheliale tumoren lijkt DNA ploïdie niet belangrijk te zijn.

Er zijn twee types granulosaceltumoren: adulte en juveniele.

- adulte type: 95% van alle granulosaceltumoren met een mediane leeftijd van 53 jaar. De prognose is relatief gunstig (5-jaarsoverleving: 89% in stadium I, 50% in stadium II-IV). De prognose is slechter wanneer er meer dan 3 mitosen per 10 HPF zijn.
- juveniele type: 5% van alle granulosaceltumoren, meestal voorkomend voor of tijdens de adolescentie. Ze veroorzaken vaak pubertas precox. Het juveniele type heeft vaak een hoge mitotische index waardoor deze minder goed gedifferentieerd lijkt, doch de prognose is goed en enkel in een gevorderd stadium is de prognose slechter (5-jaarsoverleving: 95% in stadium I, 23% in stadium II-IV). De prognose is slechter vanaf 20 mitosen per 10 HPF.

Bij circa 50% van de patiënten is er een hyperstimulatie van het endometrium en bij 8% atypische endometriale hyperplasie, bij 9% is er een endometriumcarcinoom. Typisch voor deze tumoren zijn de laattijdige recidieven (10 à 20 jaar na de primaire therapie) en de gevoeligheid voor chemotherapie en radiotherapie.

1.1. Speciale onderzoeken

Bij granulosaceltumoren: bepaling van Inhibine B.

1.2. Chirurgie

De chirurgische aanpak is identiek aan die voor invasieve epitheliale tumoren, behalve dat lymfadenectomie slechts zelden geïndiceerd is.

Bij oudere patiënten of geen zwangerschapswens:

- totale hysterectomie + bilaterale salpingo-oophorectomie met infracolische omentectomie + biopsies diafragma, paracolisch, bekken en cytologie van het peritoneaal vocht. Een electieve lymfadenectomie is zelden aangewezen daar lymfkliermetastasen zeer zeldzaam zijn (dus enkel bij palpabele afwijkingen na openen van het peritoneum of op CT).

Bij jonge patiënten met zwangerschapswens:

- totale hysterectomie + unilaterale salpingo-oophorectomie met infracolische omentectomie + biopsies diafragma, paracolisch, bekken en cytologie van het peritoneaal vocht (cfr. epitheliale tumoren). Een biopsie van het contralaterale ovarium niet aangeraden gezien slechts 5% bilateraliteit en hoge chemosensitiviteit.

1.3. Adjuvante behandeling

1.3.1. Adulte

Stadium I:

Patiënten met een radicale resectie van een granulosa-cel-tumor in stadium I hoeven geen adjuvante behandeling behalve bij jonge patiënten met meer dan 3 mitosen per 10 HPF of met opvallende atypieën worden 3 cycli Cisplatinum-Etoposide toegediend.

Stadium II-III:

Radicaal geopereerde patiënten met stadia II en III worden nabehandeld met minstens 3 cycli Bleomycine-Cisplatinum-Etoposide (BEP), met minstens 2 cycli na negatieve van het Inhibine B (met een maximum van 4 cycli Bleomycine omwille van longtoxiciteit: na 4x BEP wordt overgeschakeld op EP).

Bij oto-, neuro-, of niertoxiciteit kan eventueel Carboplatinum (AUC 5) aangewend worden in combinatie met Etoposide. Bij patiënten, die niet voor deze behandeling in aanmerking komen, kan een radiotherapie toegepast worden (RT panabdominaal 30 Gy, eventueel met boost op de resterende tumor-macroscopische tumor).

1.3.2. Juveniele

Gezien de zeldzaamheid van deze tumor en het gebrek aan evidence based informatie worden beslissingen voor adjuvante therapie best van casus tot casus genomen.

1.4. Recidief of progressie onder de primaire behandeling

Bij progressie onder chemotherapie of bij resttumor na primaire chemotherapie, dient radiotherapie overwogen te worden.

Secundaire debulking bij recidieven indien technisch mogelijk.

Langdurige responsen zijn beschreven met LHRH agonisten (Busereline en andere) bij platinum resistente gevallen. Case-reports beschrijven eveneens de activiteit van Medroxyprogesterone acetaat (Provera®) 250 mg/dag en Megestrol acetaat (Megace®) 160 mg/dag.

1.5. Opvolging

Na een recidief of stadium II, III, IV wordt jaarlijks een CT abdomen RX thorax genomen (eerste 10 jaar daar 2de lijnschemotherapie curatief is en laattijdige recidieven kunnen voorkomen en curatief kunnen behandeld worden).

Bij recidief dient hoge dosis chemotherapie met perifere stamcelsupport overwogen te worden. Inductie chemotherapie voor leucoferese:

- 1 - 2 cycli Taxol (250 mg/m²/dag, dag 1, Ifosfamide (1,2 g/m²/dag, dag 2-6) en Cisplatinum (20 mg/m²/dag, dag 2-6), 3-wekelijks gegeven met stamcelcollectie, gevolgd door hoge dosis Carboplatinum (AUC 8/dag, dag 1-3) en Etoposide (400 mg/m²/dag, dag 1-3) met autologe stamceltransfusie op dag 5.

2. Sertoli Leydigceltumor:

Dit soort tumoren zijn zeer zeldzaam. Ze komen meestal op jonge leeftijd (gemiddeld 25 jaar) en unilateraal voor (>95%, stadium I). 30% van de patiënten vertoont virilisatie, 20% vertoont symptomen van hypo-oestrogenisme, 50% vertoont geen endocriene klachten.

2.1. Chirurgie

De chirurgie is analoog aan die van kiemceltumoren.

2.2. Adjuvante therapie

Adjuvante chemotherapie (Bleomycine-Etoposide-Cisplatinum) wordt gegeven bij matig tot weinig gedifferentieerde tumoren of tumoren in een stadium > Ia): minstens 3 cycli BEP, met minstens 2 cycli na negatieve van Testosterone (indien gestegen bij start) (met een maximum van 4 cycli Bleomycine omwille van longtoxiciteit: na 4x BEP wordt overgeschakeld op EP).

2.3. Recidief of progressie

Bij progressie onder chemotherapie of bij resttumor na primaire chemotherapie, dient radiotherapie overwogen te worden.

Secundaire debulking indien technisch mogelijk.

Een geïsoleerd recidief of een inoperabel recidief kan eveneens bestraald worden.

De ervaring met hormonale therapie bij Seroli-Leydigtumoren is beperkt, doch een complete respons met LHRH-a is beschreven.

5.4. KIEMCELTUMOREN

1. Dysgerminoom

Het dysgerminoma is het meest frequent bij jonge vrouwen. Het is het histologisch equivalent van het seminoma bij mannen. De prognose is goed bij zuivere dysgerminomen. Indien er een component is van andere germinale elementen is de prognose slechter en afhankelijk van de andere componenten.

De zuivere dysgerminomas zijn zeer gevoelig voor chemotherapie of radiotherapie. De prognose is goed, zelfs bij massieve metastasering.

In ongeveer 10% komt de tumor bilateraal voor. Metastasen in de weiknopen zijn relatief frequent.

1.1. Speciale onderzoeken

Bij dysgerminomen is het LDH vaak en het β -HCG zeldzaam gestegen.

Bij kiemceltumoren bij premenarchale meisjes moet ook een deel van het resectiestuk of biopt gestuurd worden voor genetisch onderzoek.

N.B. dysgerminomen kunnen voorkomen bij patiënten met een XY gonadale dysgenese met mozaïek (vrouwelijk fenotype met bijvoorbeeld streak ovaria en uterus). Bij deze patiënten komen bilaterale gonadoblastomen frequent voor en dienen beide ovaria preventief verwijderd te worden.

Steeds CT abdomen en RX thorax bij vermoeden van maligne ovariële tumor bij jonge patiënten.

1.2. Chirurgie

Stadium Ia of een unilateraal Ic kan behandeld worden met een unilaterale salpingo-oöphorectomie met chirurgische stadiëring zoals de epitheliale ovariële tumoren.

Bij patiënten met een stadium Ib of stadium II tot IV met macroscopische aantasting van beide ovaria worden beide verwijderd. Bij kinderwens kan in deze gevallen eventueel een cystectomie/tumorectomie uitgevoerd. Bij jonge patiënten met kinderwens met een stadium II tot IV zonder spreiding naar het contralaterale ovarium volstaat een unilaterale salpingo-oöphorectomie met chirurgische stadiëring (cfr. Ia).

Para-aortische lymfadenectomie kan uitgevoerd worden als deel van een "debulking" of om para-aortische lymfkliermetastasen te verwijderen doch heeft een beperkte waarde gezien de extreme chemosensitiviteit van dysgerminomen, zowel bij primaire behandeling als bij recidief.

Second look laparotomie is te overwegen na chemotherapie bij patiënten die na de primaire ingreep nog macroscopische tumor hadden, daar tweedelijns therapie nog curatief kan zijn.

1.3. Adjuvante behandeling

Radicaal geopereerde patiënten met stadium I hoeven geen adjuverende behandeling.

Alle andere radicaal geopereerde patiënten worden nabehandeld met 3 cycli Cisplatinum-Etoposide.

1.4. Behandeling voor niet radicaal geopereerde patiënten en bij recidief

Belangrijk hierbij is dat de meeste patiënten met chemotherapie curatief kunnen behandeld worden. De fertiliteit blijft meestal behouden na chemotherapie.

De behandeling bestaat uit 4 cycli Bleomycine-Etoposide-Cisplatinum.

Bij oto-, neuro- of niertoxiciteit kan Cisplatinum gesubstitueerd worden door Carboplatinum. Carboplatinum wordt gegeven aan een dosis van AUC 5.

De standaardbehandeling is chemotherapie maar bij contra-indicatie of bij weigering van de patiënt is radiotherapie te overwegen. Dit kan leiden tot infertiliteit bij ruime pelvische velden. Ook bij slechte nierfunctie of wanneer geen chemotherapie mogelijk is, is radiotherapie te overwegen.

Bij progressie onder chemotherapie of bij resttumor na chemotherapie kan tweede-lijn chemotherapie onder de vorm van Taxol-Ifosfamide-Cisplatinum (TIP hoge dosis) of radiotherapie aangewezen, doch dit is uiterst zeldzaam noodzakelijk bij de zuivere dysgerminomen.

Bij recidieven dient hoge dosis chemotherapie met perifeer stamcelsupport overwogen te worden.

Inductie chemotherapie voor leucoferese:

- 1-2 cycli Taxol (250 mg/m²/dag, dag 1), Ifosfamide (1,2 g/m²/dag, dag 2-6) en Cisplatinum (20 mg/m²/dag, dag 2-6), 3-wekelijks gegeven met stamcelcollectie gevolgd door hoge dosis Carboplatinum (AUC 8/dag, dag 1-3) en Etoposide (400 mg/m²/dag, dag 1-3) met autologe stamceltransfusie op dag 5 (cfr. sex-cord stromale tumoren)

1.5. Opvolging

Na een recidief of stadium II, III, IV wordt jaarlijks een CT abdomen en RX thorax genomen (eerste 10 jaar daar 2^{de} lijns chemotherapie curatief is en laattijdige recidieven kunnen voorkomen en curatief kunnen behandeld worden). Verder zie epitheliale tumoren.

2. Endodermaal sinustumor, embryonaal carcinoma, polyembryoma of gemengde germinaalcel tumoren

Deze tumoren komen voor bij jonge vrouwen en zijn maar zelden bilateraal (behalve de gemengde tumoren met dysgerminoom elementen). Stadium Ib komt in minder dan 1% voor bij stadia I.

De prognose is sterk verbeterd sedert de introductie van combinatie-chemotherapieën met Cisplatinum. Hiermee is de overleving verhoogd van \pm 20% naar 80 à 90%. De prognose van gemengde is slechter dan voor zuivere tumoren. De prognose is slechter bij patiënten met resttumor.

2.1. Speciale onderzoeken

Cfr. dysgerminoom.

α -foeto-proteïne is een zeer betrouwbare tumormarker bij een endodermale sinustumor en wordt gecontroleerd bij iedere follow-up raadpleging.

Bij een embryonaal carcinoom kan zowel het B-HCG als het α -foeto-proteïne gestegen zijn.

2.2. Chirurgie

Daar men zelden de exacte histologie kent voor de ingreep wordt de operatie best zo conservatief mogelijk gehouden. Bij de meeste patiënten kan het contralaterale ovarium behouden worden gezien de tumor zelden bilateraal voorkomt.

Een second look operatie bij patiënten met resttumor na de initiële ingreep heeft minder zin gezien het AFP zeer gevoelig is.

2.3. Adjuvante behandeling

Stadium I:

In tegenstelling tot de stromale tumoren en de zuivere dysgerminomen, is chemotherapie bij alle stadium I tumoren geïndiceerd, los van het feit of ze radicaal geopereerd zijn of niet en los van bestaande prognostische factoren.

Indien de ingreep radicaal was worden 3 cycli Bleomycine-Cisplatinum-Etoposide toegediend.

Indien niet-radicaal ingreep: combinatiechemotherapie met BEP. Meestal volstaan 4 cycli, waarna herevaluatie voor eventuele aanvullende cycli (cave maximum dosis Bleomycine, 360 mg, longfunctie controle). Indien nodig (oto-, neuro- of niertoxiciteit) kan Cisplatinum vervangen worden door Carboplatinum (AUC 5). Bij patiënten met een endodermale sinustumor wordt het aantal cycli bepaald door de normalisatie van het AFP, waarna nog 2 consolidatie cycli gegeven worden.

Stadium II-IV:

Combinatiechemotherapie met BEP zoals hierboven beschreven.

2.4. Behandeling bij progressie onder chemo of bij recidief

Bij progressie onder chemotherapie of bij resttumor na chemotherapie is tweedelijns chemotherapie onder de vorm van Taxol-Ifosfamide-Cisplatinum (TIP hoge dosis) of radiotherapie aangewezen.

Bij recidief dient hoge dosis chemotherapie met perifeer stamcelsupport overwogen te worden.

Inductie chemotherapie voor leucoferese:

- 1-2 cycli Taxol (250 mg/m²/dag, dag 1), Ifosfamide (1,2 g/m²/dag, dag 2-6) en Cisplatinum (20 mg/m²/dag, dag 2-6), 3-wekelijks gegeven met stamcelcollectie gevolgd door hoge dosis Carboplatinum (AUC 8/dag, dag 1-3) en Etoposide (400 mg/m²/dag, dag 1-3) met autologe stamceltransfusie op dag 5.

3. Choriocarcinoma

Zuivere ovariële choriocarcinomas zijn uiterst zeldzaam en worden behandeld zoals de endodermale sinustumoren of bij recidief zoals de gestationele maligne trofoblasttumoren.

4. Teratomen

De teratomen worden ingedeeld in 3 groepen:

- immature teratomen
- mature teratomen
- monodermale teratomen (struma ovarii, carcinoïd, spinocellulair carcinoma, ...)

Mature teratomas zijn benigne.

Immature teratomen komen voor bij jonge vrouwen en zijn zelden bilateraal. De prognose is uitstekend indien er een nabehandeling gegeven wordt met chemotherapie. De prognose bij het stadium I wordt bepaald door de histologische gradering (classificatie volgens Norris – Cancer, 37, 2359-2372, 1976).

Monodermale maligne tumoren komen voor bij oudere vrouwen en hebben een slechte prognose.

4.1. Behandeling

Voor immature teratomen volstaat een unilaterale salpingo-oöforectomie met chirurgische stadiëring zoals bij de epitheliale tumoren. Alle patiënten met stadium I graad 2 of 3 worden nabehandeld met 4 cycli Etoposide-Cisplatinum (EP). Patiënten met resttumor na de ingreep worden behandeld met combinatiechemotherapie met Bleomycine–Etoposide-Cisplatinum (BEP).

Een second-look operatie is geïndiceerd bij alle patiënten met resttumor na de primaire ingreep. Men vindt dan dikwijls mature teratomen. Het is van belang multipele biopsies te nemen. Indien er enkele mature elementen aanwezig zijn, is geen verdere behandeling meer nodig, ook al werden niet alle tumoren verwijderd.

Er wordt jaarlijks een CT abdomen en RX thorax genomen (eerste 5 jaar) daar 2^{de} lijns chemotherapie curatief is.

De behandeling van maligne monodermale tumoren wordt bepaald door de histologische subtypes. Te bespreken op staf.

5.5. MESENCHYMALE TUMOREN EN LYMFOMEN

Mesenchymale tumoren worden behandeld zoals sarcomen.

Zie hoofdstuk "gynaecologische sarcomen".

5.6. METASTASEN

De behandeling wordt bepaald door de primaire tumor.

6. NACONTROLE

Raadpleging om de 3 maanden de eerst 2 jaren, om de 6 maanden van het 3^{de} tot het 5^{de} jaar en nadien jaarlijks.

Klinisch onderzoek en CA 125 controle. Bij kiemceltumoren worden de merkers gecontroleerd die initieel gestegen waren.

Het routine controleren van CT abdomen of andere radiologische onderzoeken is niet noodzakelijk bij epitheliale tumoren. Bij kiemceltumoren is een CT jaarlijks gedurende de eerste 5 jaren wel aan te raden, gezien bij recidief de behandeling nog steeds curatief is.

7. FAMILIALE VOORBESCHIKTHEID

Bij vermoeden van familiaal of hereditaire ovariumcarcinooma is familiaal genetisch screeningsonderzoek aan te raden (stamboomanalyse door een geneticus en bloedname voor DNA-onderzoek).

1. Definitie:

Alle patiënten met bewezen BRCA mutatie.

2. Opvolging:

Klinisch onderzoek senologisch-gynaecologisch: 6-maandelijks.

Vaginale echografie: 6-maandelijks.

Echografie borsten: 6-maandelijks.

Mammografie: 2-jaarlijks, afwisselend met 2-jaarlijks KST borsten.

CA 125/CA 15.3: 6-maandelijks.

3. Chirurgie:

Profylactische salpingo-oöforectomie en hysterectomie bij BRCA-mutaties vanaf de leeftijd die gelijk is aan 10 jaar jonger dan het jongste familielid met ovarium- of borstcarcinoom op het moment van de diagnose.

NB. vaak tubaire carcinomen (of intra-epitheliale neoplasie) bij BRCA-mutatie: noodzaak tot bilaterale salpingo-oöforectomie en wij bevelen ook totale hysterectomie aan ten einde het intramuraal deel van de tubae te verwijderen. Steeds afname cytologie peritoneaal spoelvocht.

BRCA 1 zelden ovariumcarcinoom voor leeftijd van 40 jaar.

BRCA 2 zelden ovariumcarcinoom voor leeftijd van 50 jaar.

Meestal wordt ook een profylactische bilaterale huidsparende mastectomie met reconstructie overwogen.

4. Opvolging na chirurgie:

Na bilaterale mastectomie: enkel jaarlijks klinisch onderzoek. Hormonale substitutie is toegestaan in functie van de klachten van de patiënte.

Na bilaterale salpingo-oophorectomie(met hysterectomie): KO + jaarlijks CA 125 (peritoneaal carcinoom).

Indien enkel hysterectomie + BSO zonder mastectomie uitgevoerd werd, kan bij zeer uitgesproken klachten oestrogeen therapie (zonder progestageen) overwogen worden. Indien de uterus nog in situ is wordt de voorkeur gegeven aan tibolone (Livial).

8. CHEMOTHERAPIESCHEMA'S

8.1. TAXOL – CARBOPLATINUM

Taxol: 175 mg/m² - Carboplatinum: 6x (Cockroft + 25).
Om de drie weken.

Carboplatinum wordt toegediend om de 3 weken en heeft minder bijwerkingen dan Cisplatinum (minder misselijkheid, minder perifere neuropathieën, minder nefrotoxiciteit, minder ototoxiciteit). Carboplatinum geeft meestal wel beenmergdepressie met voornamelijk trombopenie (meestal rond dag 14) en anemie.

Taxol wordt in dit schema toegediend over 3 uur. De combinatie kan dus op dagzaal toegediend worden. De voornaamste bijwerkingen van Taxol zijn een volledige alopecie en meestal kortdurende (2 à 3 dagen) neutropenie rond dag 7 - 10. Gelieve ons te verwittigen bij neutropenie onder de 500 x 10⁹/L met koorts. Soms komt perifere neuropathie voor bij deze combinatie doch veel minder frequent en in veel minder erge graad dan met de combinatie cisplatinum-taxol. Ter preventie van allergische reacties dient steeds 12 uur en 3 uur voor de toediening 20 mg Dexamethasone peroraal ingenomen te worden. Verdere voorbereiding gebeurt in het ziekenhuis. Secundair aan Taxol hebben de patiënten vaak myalgien rond dag 3 na de toediening. Meestal is paracetamol (eventueel hoogste dosis!) de meest geschikte medicatie ter behandeling van deze myalgien.

Speciale aandacht voor neutropenie (<500) gedurende >7 dagen. Eventueel G-CSF profylactisch.
Perifere neuropathie.

Rotterdam-schema:

Carbo (AUC 4) + Taxol (90 mg/m²) wekelijks x3, 1 week rust, terug x3, 1 week rust, daarna klassieke 3-wekelijks schema x4.

8.2. CARBOPLATINUM

Carboplatinum: 5x (GFR + 25).
Om de drie weken.

Carboplatinum wordt adjuvant toegediend om de 4 weken en heeft minder bijwerkingen dan Cisplatinum (minder misselijkheid, minder perifere neuropathieën, minder nefrotoxiciteit, minder ototoxiciteit). Carboplatinum geeft meestal geen alopecie, doch wel beenmergdepressie met voornamelijk trombopenie (meestal rond dag 14) en anemie.

Speciale aandacht voor: vaak laattijdige trombopenie en neutropenie doch meestal niet uitgesproken; Dikwijls kan in deze gevallen de chemotherapie toch gegeven worden: eventueel om de 4 weken of overschakelen op Cisplatinum.

8.3. TAXOL – IFOSFAMIDE – PLATINOL

Hoge dosis: ovarium.

T: 250 mg/m² dag 1 - I: 1,2 g/m² dag 2 - P: 20 mg/m² dag 2-6.

Om de drie weken.

TIP (Taxol, ifosfamide, cisplatinum) wordt toegediend over 6 dagen, om de 3 weken. Het is een intensief regime dat enkel kan gegeven worden met ondersteuning van groeifactoren (dag 7-18).

De voornaamste bijwerkingen van Taxol zijn een volledige alopecie en meestal kortdurende (2 à 3 dagen) neutropenie rond dag 7 - 10. Meestal is hiervoor geen therapie nodig. Ter preventie van allergische reacties dient steeds 12 uur en 3 uur voor de toediening 20 mg Dexamethasone peroraal ingenomen te worden. Verdere voorbereiding gebeurt in het ziekenhuis. Secundair aan Taxol hebben de patiënten vaak myalgien rond dag 3 na de toediening. Meestal is paracetamol (eventueel hoogste dosis!) de meest geschikte medicatie ter behandeling van deze myalgien.

Ifosfamide is een alkylerende stof, die aan een hogere dosis kan toegediend worden dan b.v. Cyclophosphamide omdat we beschikken over een uroprotector onder de vorm van Uromitexan (Mesna) die tegelijkertijd wordt toegediend. Toch komt hemorrhagische cystitis toch nog voor (meestal asymptomatische hematurie). De voornaamste bijwerkingen zijn beenmergtoxiciteit en alopecie.

Cisplatinum heeft als voornaamste bijwerkingen misselijkheid en braken, perifere neuropathie (paresthesieën en gevoelloosheid t.h.v. de vingertoppen en voeten), gehoorsverlies en nefrotoxiciteit. Bij gehoorsstoornissen: audiogram.

Speciale aandacht voor Ifosfamide:

- acute nierinsufficiëntie
- hallucinaties of blurred vision
- hematurie
- beenmergtoxiciteit

8.4. BLEOMYCINE – ETOPOSIDE – PLATINOL

B: 30 mg dag 1, 8, 15 - E: 165 mg/m² dag 1-3 - P: 50 mg/m² dag 1, 2.

Om de drie weken.

De combinatie etoposide-cisplatinum wordt voornamelijk gegeven bij kiemceltumoren, sommige sex-cord stromale tumoren en soms bij small cell carcinomen. Cisplatinum en etoposide worden beiden intraveneus toegediend op dag 1, 2 en 3 van iedere cyclus. De cycli worden herhaald om de 3 weken.

Bleomycine wordt gegeven op dag 2, 8 en 15. De voornaamste toxiciteit is longtoxiciteit. Steeds anesthesie verwittigen voor narcose. Soms koortspieken en dermatografie.

Cisplatinum heeft als voornaamste bijwerkingen misselijkheid en braken, perifere neuropathie (paresthesieën en gevoelloosheid t.h.v. de vingertoppen en voeten), gehoorsverlies en nefrotoxiciteit. Bij gehoorsstoornissen: audiogram

Etoposide (Vepesid) is een derivaat van podophyllotoxine dat als voornaamste bijwerking neutropenie en trombopenie veroorzaakt met de laagste waarden tussen dag 7 en 16 van de cyclus. Alopecie komt vaak voor doch niet altijd met dit schema.

8.5. EP (ETOPOSIDE – PLATINOL)

E: 165 mg/m² dag 1-3 - P: 50 mg/m² dag 1, 2.

Om de drie weken.

De combinatie etoposide-cisplatinum wordt voornamelijk gegeven bij kiemceltumoren, sommige sex-cord stromale tumoren en soms bij small cell carcinomen. Cisplatinum en etoposide worden beiden intraveneus toegediend op dag 1,2 en 3 van iedere cyclus. De cycli worden herhaald om de 3 weken.

Cisplatinum heeft als voornaamste bijwerkingen misselijkheid en braken, perifere neuropathie (paresthesieën en gevoelloosheid t.h.v. de vingertoppen en voeten), gehoorsverlies en nefrotoxiciteit. Bij gehoorsstoornissen: audiogram.

Etoposide (Vepesid) is een derivaat van podophyllotoxine dat als voornaamste bijwerking neutropenie en trombopenie veroorzaakt met de laagste waarden tussen dag 7 en 16 van de cyclus. Alopecie komt vaak voor doch niet altijd met dit schema.

8.6. CISPLATINUM

Cisplatinum: 5x (GFR + 25) + hydratatie.

Om de drie weken.

Cisplatinum heeft als voornaamste bijwerkingen misselijkheid en braken, perifere neuropathie (paresthesieën en gevoelloosheid t.h.v. de vingertoppen en voeten), gehoorsverlies en nefrotoxiciteit. De kuren worden meestal om de 3 weken gegeven. Bij gehoorsstoornissen: audiogram

Bij stijgen van het serumcreatinine ($\geq 20\%$) t.o.v. bij start Cisplatinum) of Cockroft < 50 ml/min wordt een EDTA-klaring aangevraagd. Indien EDTA-klaring < 50 ml/min wordt indien mogelijk overgeschakeld op Carboplatinum.

Speciale aandacht:

- ototoxiciteit (audiometrie bij de minste klacht)
- perifere neuropathie
- geen aminoglucozide (< 4 weken) bij gebruik Cisplatinum

8.7. CAELYX – CARBOPLATINUM

Caelyx 30 mg/m² + Carboplatinum 5x AUC.

Om de 4 weken.

Carboplatinum-Caelyx wordt toegediend om de 3 weken. Carboplatinum wordt toegediend om de 3 weken en heeft minder bijwerkingen dan Cisplatinum (minder misselijkheid, minder perifere neuropathieën, minder nefrotoxiciteit, minder ototoxiciteit). Carboplatinum geeft meestal wel beenmergdepressie met voornamelijk trombopenie (meestal rond dag 14) en anemie.

Caelyx bevat gepegyleerd liposomaal doxorubicine en wordt gebruikt bij recidief van ovariumcarcinoom.

Naast beenmergtoxiciteit (voornamelijk neutropenie) kunnen de patiënten na Caelyx behandeling een palmaire/plantaire erythrodysesthesie (PPE) ontwikkelen (5%). Soms kunnen ook huidplooien op andere localisaties rood, oedemateus en pijnlijk worden. Ingeval PPE zich ontwikkelt moet de volgende dosis uitgesteld worden tot de roodheid en het oedeem verdwenen zijn. Soms worden hiervoor corticosteroiden toegediend. Dosisreductie vanwege PPE is vaak noodzakelijk. Ook bij bilirubine stijging boven de 3 mg/dl of stomatitis wordt vaak de dosis gereduceerd of het interval tussen de kuren verlengd.

Soms kan tijdens het infuus een acute reactie ontstaan met flushing, dyspnoe, opzwellen van het gezicht, hoofdpijn, koude rillingen, beklemd gevoel op borst of keel, hypotensie en rugpijn. In deze gevallen wordt het infuus stop gezet tot de symptomen verdwijnen en erna kan het infuus opnieuw verder gezet worden aan een tragere infuussnelheid (50% infuussnelheid in vergelijking met wanneer de acute reactie optrad).

Caelyx bevat een anthracycline en kan dus ook cardiotoxisch zijn. Vaak kan als eerste symptoom een vermindering van het QRS complex waargenomen worden. In deze gevallen of wanneer er een verslechtering van de hartfunctie optreedt mag de medicatie enkel voortgezet worden na strikt overleg. Meestal wordt best de maximale dosis van 450 mg/m² niet overschreden.

Aanbevelingen voor de patiënt ter voorkoming van hand-voetsyndroom (PPE) of stomatitis bij Caelyx of Xeloda:

- Breng ijs aan t.h.v. de handen en voeten tijdens de toediening (kies bij voorkeur kneedbare gel ijs). Wissel telkens af gedurende 15-20 minuten.
- Zuig op ijsblokjes of ijscreme tijdens de toediening.
- Drink of eet geen te warme of te sterk gekruide dranken, zoals thee, koffie, soep, of voedsel enz.
- Blijf op een koele plaats (schaduwrijke plaats, kamer met airco, enz)
- Neem indien mogelijk, gedurende korte periodes, hand en voetbaden met koud water (bv. tijdens televisiekijken, tijdens het lezen of tijdens het luisteren naar de radio), voornamelijk de eerste 3 dagen.
- Neem verfrissende baden, douches of verblijf zoveel mogelijk in het zwembad tijdens de zomer. Vermijd te warme douches of baden gedurende tenminste 4 dagen na de behandeling.
- Laat handen en voeten vrij (draag geen handschoenen, kousen, ...)
- Vermijd knellende kleding en schoenen (bv. knellende riem, jeans enz) en het aanbrengen van pleisters. Het dragen van nylon kousen is uit den boze. Draag losse sportbh's (kies een BH die 2 maten groter is dan je normale maat).
- Bescherm de huid tegen zonlicht. Gebruik een zonnecrème met factor 15-30 en draag een T-shirt met lange mouwen. Blijf in de schaduw.
- Vermijd verhoogde druk t.h.v. de voetzolen en handpalmen voor ten minste 5 dagen na de behandeling. Doe niet aan aerobics, lange-afstand wandelen of springen. Bv. de dag na de behandeling een pretpark bezoek is af te raden.
- Vermijd inspannende activiteiten (vermijd graven, snoeien of intensief tuinieren).
- Vermijd druk t.h.v. de handpalmen en voetzolen.
- Leun niet op je ellebogen of zit niet in een positie die verhoogde druk op de ellebogen kan veroorzaken.
- Vermijd activiteiten die wrijving veroorzaken zoals bv. geslachtsgemeenschap.
- Vitamine B6 wordt aangeraden bij beginnende symptomen van het hand-voet syndroom, en is zonder voorschrift verkrijgbaar bij elke apotheker. Neem 50 tot 150 mg/dag vanaf de eerste tekens van roodheid of branderigheid. Het middel kan ook preventief genomen worden.
- Bij PPE wordt DMSO plaatselijk aangebracht (Dimethylsulfoxide 100 mg in 50% cetylalcohol).

8.8. CAELYX

Caelyx: 40-50 mg/m².

Om de 4 weken.

Caelyx wordt toegediend om de 4 weken bij gerecidiveerd ovariumcarcinoom. Caelyx bevat gepegyleerd liposomaal doxorubicine en wordt gebruikt bij recidief van ovariumcarcinoom. Gewoonlijk wordt een dosis van 40- 50 mg/m² gegeven om de 4 weken.

Naast beenmergtoxiciteit (voornamelijk neutropenie) kunnen de patiënten na Caelyx behandeling een palmaire/plantaire erythrodysesthesie (PPE) ontwikkelen (5%). Soms kunnen ook huidplooien op andere localisaties rood, oedemateus en pijnlijk worden. Ingeval PPE zich ontwikkelt moet de volgende dosis uitgesteld worden tot de roodheid en het oedeem verdwenen zijn. Soms worden hiervoor corticosteroiden toegediend. Dosisreductie vanwege PPE is vaak noodzakelijk. Ook bij bilirubine stijging boven de 3 mg/dl of stomatitis wordt vaak de dosis gereduceerd of het interval tussen de kuren verlengd.

Soms kan tijdens het infuus een acute reactie ontstaan met flushing, dyspnoe, opzwellen van het gezicht, hoofdpijn, koude rillingen, beklemd gevoel op borst of keel, hypotensie en rugpijn. In deze gevallen wordt het infuus stop gezet tot de symptomen verdwijnen en erna kan het infuus opnieuw verder gezet worden aan een tragere infuussnelheid (50% infuussnelheid in vergelijking met wanneer de acute reactie optrad).

Caelyx bevat een anthracycline en kan dus ook cardiotoxisch zijn. Vaak kan als eerste symptoom een vermindering van het QRS complex waargenomen worden. In deze gevallen of wanneer er een verslechtering van de hartfunctie optreedt mag de medicatie enkel voortgezet worden na strikt overleg. Meestal wordt best de maximale dosis van 450 mg/m² niet overschreden.

Aanbevelingen voor de patiënt ter voorkoming van hand-voetsyndroom (PPE) of stomatitis bij Caelyx of Xeloda:

- Drink of eet geen te warme of te sterk gekruide dranken, zoals thee, koffie, soep, of voedsel enz.
- Blijf op een koele plaats (schaduwrijke plaats, kamer met airco, enz)
- Neem indien mogelijk, gedurende korte periodes, hand en voetbaden met koud water (bv. tijdens televisiekijken, tijdens het lezen of tijdens het luisteren naar de radio), voornamelijk de eerste 3 dagen.
- Neem verfrissende baden, douches of verblijf zoveel mogelijk in het zwembad tijdens de zomer. Vermijd te warme douches of baden gedurende tenminste 4 dagen na de behandeling.
- Laat handen en voeten vrij (draag geen handschoenen, kousen, ...)
- Vermijd knellende kleding en schoenen (bv. knellende riem, jeans enz) en het aanbrengen van pleisters. Het dragen van nylon kousen is uit den boze. Draag losse sportbh's (kies een BH die 2 maten groter is dan je normale maat).
- Bescherm de huid tegen zonlicht. Gebruik een zonnecrème met factor 15-30 en draag een T-shirt met lange mouwen. Blijf in de schaduw.
- Vermijd verhoogde druk t.h.v. de voetzolen en handpalmen voor ten minste 5 dagen na de behandeling. Doe niet aan aerobics, lange-afstand wandelen of springen. Bv. de dag na de behandeling een pretpark bezoek is af te raden.
- Vermijd inspannende activiteiten (vermijd graven, snoeien of intensief tuinieren).
- Vermijd druk t.h.v. de handpalmen en voetzolen.
- Leun niet op je ellebogen of zit niet in een positie die verhoogde druk op de ellebogen kan veroorzaken.
- Vermijd activiteiten die wrijving veroorzaken zoals bv. geslachtsgemeenschap.
- Vitamine B6 wordt aangeraden bij beginnende symptomen van het hand-voet syndroom, en is zonder voorschrift verkrijgbaar bij elke apotheker. Neem 50 tot 150 mg/dag vanaf de eerste tekens van roodheid of branderigheid. Het middel kan ook preventief genomen worden.
- Bij PPE wordt DMSO plaatselijk aangebracht (Dimethylsulfoxide 100 mg in 50% cetylalcohol).

8.9. HYCAMTIN (TOPOTECAN)

Hycamtin (Topotecan): 4 mg/m².

Wekelijks.

Topotecan (Hycamtin) wordt toegediend wekelijks. De behandeling kan meestal ambulante gegeven worden. Topotecan is ook actief bij platinum-resistentie en heeft mogelijk zelfs een synergistisch effect met platinum.

Topotecan is een topoisomerase I remmer. Dit enzyme is van cruciaal belang voor de celproliferatie en celtgroei. De voornaamste bijwerking van topotecan is beenmergstoxiciteit, doch deze is lager met wekelijkse toediening dan met toediening van dag 1-5. Andere minder uitgesproken bijwerkingen zijn braken, diarree, stomatitis, abdominale pijn, obstipatie, en haarverlies.

8.10. Hycamtin (Topotecan)

Hycamtin (Topotecan): 1,25 mg/m² dag 1-5.
Om de drie weken.

Topotecan (Hycamtin) wordt toegediend van dag 1-5 in een cyclus van 3 weken. De behandeling kan meestal ambulant gegeven worden. Topotecan is ook actief bij platinum-resistentie en heeft mogelijk zelfs een synergistisch effect met platinum.

Topotecan is een topoisomerase I remmer. Dit enzyme is van cruciaal belang voor de celproliferatie en celgroei. De voornaamste bijwerking van topotecan is beenmergstoxiciteit. Neutropenie lager dan 500 komt voor bij 80% van de patiënten (nadir dag 18) en trombopenie onder de 25.000 bij 20%. Meestal is de neutropenie van korte duur. Andere minder uitgesproken bijwerkingen zijn braken, diaree, stomatitis, abdominale pijn, obstipatie, en haarverlies.