

# Postoperatieve morbiditeit en mortaliteit na cytoreductieve chirurgie voor hoogstadium ovariumcarcinoom

## Postoperative morbidity and mortality after cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer

C.G. Gerestein, G.S. Kooi en C.W. Burger

### Samenvatting

Cytoreductieve chirurgie tot een minimale tumorrest is een belangrijke prognostische factor bij patiënten met een hoogstadium epitheliaal ovariumcarcinoom. De uitgebreide ingrepen die nodig zijn om dit te bereiken, zijn geassocieerd met het optreden van postoperatieve morbiditeit en mortaliteit. In dit overzichtsartikel wordt ingegaan op een aantal in de literatuur beschreven aspecten van postoperatieve morbiditeit en mortaliteit na een cytoreductieve operatie voor hoogstadium ovariumcarcinoom. Postoperatieve morbiditeit wordt inconsequent en zonder gebruik van vaste definities geregistreerd. Het optreden van morbiditeit varieert tussen 11 en 67%. Gerapporteerde postoperatieve mortaliteit varieert tussen 0 en 6,7%, met een gemiddelde van 2,8%. Risicofactoren voor het optreden van postoperatieve complicaties zijn een toegenomen leeftijd, slechte performance status, aanwezigheid van comorbiditeit en een uitgebreidere operatie.

*(Ned Tijdschr Oncol 2011;8:149-53)*

### Summary

Successful cytoreduction to minimally residual tumor burden is the most important determinant of prognosis in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. Aggressive surgical procedures necessary to achieve complete cytoreduction are inevitably associated with postoperative morbidity and mortality. This review describes some aspects of postoperative morbidity and mortality based on currently available literature. Postoperative morbidity is reported inconsistently, without standard definitions of postoperative morbidity. Unadjusted morbidity rates range from 11 to 67%. Postoperative mortality rates vary between 0 and 6.7%, with a mean postoperative mortality rate of 2.8%. Risk factors for postoperative complications are age, performance status, co-morbidity and extent of surgery.

### Inleiding

Ovariumcarcinoom is de vierde oorzaak van kankergerelateerde sterfte bij vrouwen en heeft de slechtste prognose van alle gynaecologische maligniteiten.<sup>1</sup> In Nederland worden per jaar 1.100 nieuwe patiënten met ovariumcarcinoom gediagnosticeerd en ongeveer

900 vrouwen sterven jaarlijks ten gevolge van deze ziekte.<sup>2</sup> De meeste patiënten presenteren zich met een hoog stadium, dit wordt gedefinieerd als 'International Federation of Gynaecology and Obstetrics' stadium IIB-IV.<sup>3</sup>

De behandeling van hoogstadium epitheliaal ovarium-

**Auteurs:** dhr. dr. C.G. Gerestein, gynaecoloog, dhr. prof. dr. C.W. Burger, gynaecoloog, afdeling Verloskunde en Vrouwenziekten, Erasmus MC-Daniel den Hoed, mw. dr. G.S. Kooi, gynaecoloog, afdeling Verloskunde en Vrouwenziekten, Albert Schweitzerziekenhuis. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. C.G. Gerestein, gynaecoloog, afdeling Verloskunde en Vrouwenziekten, Erasmus MC-Daniel den Hoed, Groene Hilledijk 301, 3075 AE Rotterdam, tel.: 010 704 12 63, e-mailadres c.gerestein@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** complicaties, cytoreductieve chirurgie, ovariumcarcinoom, postoperatieve morbiditeit, postoperatieve mortaliteit

**Key words:** cytoreductive surgery, ovarian cancer, postoperative morbidity, postoperative mortality

**Tabel 1.** Overzicht van complicaties na primaire cytoreductieve chirurgie in een cohort van 293 patiënten met hoogstadium ovariumcarcinoom.<sup>17</sup>

Chirurgische complicaties		N	%
ruim bloedverlies	peroperatief	41	29
	postoperatief	10	7
ileus		32	23
infectie	sepsis	11	8
heroperatie		15	11
Medische complicaties		N	%
veneuze trombo-embolie	diepe veneuze trombose	9	6
	longembolie	2	1
pulmonaal falen	pneumonie	5	3
	verlengde beademingsbehoefte	1	1
nierfalen		1	1
<b>Postoperatieve mortaliteit</b>		<b>14</b>	<b>10</b>

carcinoom bestaat uit een combinatie van een cytoreductieve (debulking) operatie en paclitaxel/platinumbevattende chemotherapie. De prognose wordt voornamelijk bepaald door het stadium van de ziekte en de mogelijkheid tot het bereiken van een complete chirurgische cytoreductie (macroscopisch geen tumorrest).<sup>4</sup> De uitgebreide ingreep die nodig is om complete cytoreductie te bereiken, gaat gepaard met een aanzienlijke kans op postoperatieve morbiditeit en mortaliteit. In dit overzichtartikel wordt ingegaan op een aantal in de literatuur beschreven aspecten van postoperatieve morbiditeit en mortaliteit na een cytoreductieve operatie voor hoogstadium ovariumcarcinoom.

### Postoperatieve morbiditeit

#### Definitie en classificatie

Postoperatieve morbiditeit wordt gedefinieerd als het optreden van complicaties binnen 30 dagen na chirurgie of tijdens de ziekenhuisopname. Helaas bestaat er een groot aantal classificatiesystemen voor de beschrijving en registratie van complicaties. Een van deze systemen gebruikt de definities van het 'National Surgical Quality Improvement Program' (NSQIP).<sup>5</sup> Hierin wordt onderscheid gemaakt tussen chirurgische en medische complicaties.

Chirurgische complicaties betreffen onder meer bloedingen, ileus (langer dan 6 dagen na de ingreep), infectie gerelateerd aan de uitgevoerde chirurgie, naadlekkages en noodzaak tot reoperatie. Medische complicaties worden onderverdeeld in veneuze trombo-

embolie, pulmonaal falen, cardiale complicaties, renaal falen, cerebrovasculair accident en gastro-intestinale bloeding.<sup>5</sup>

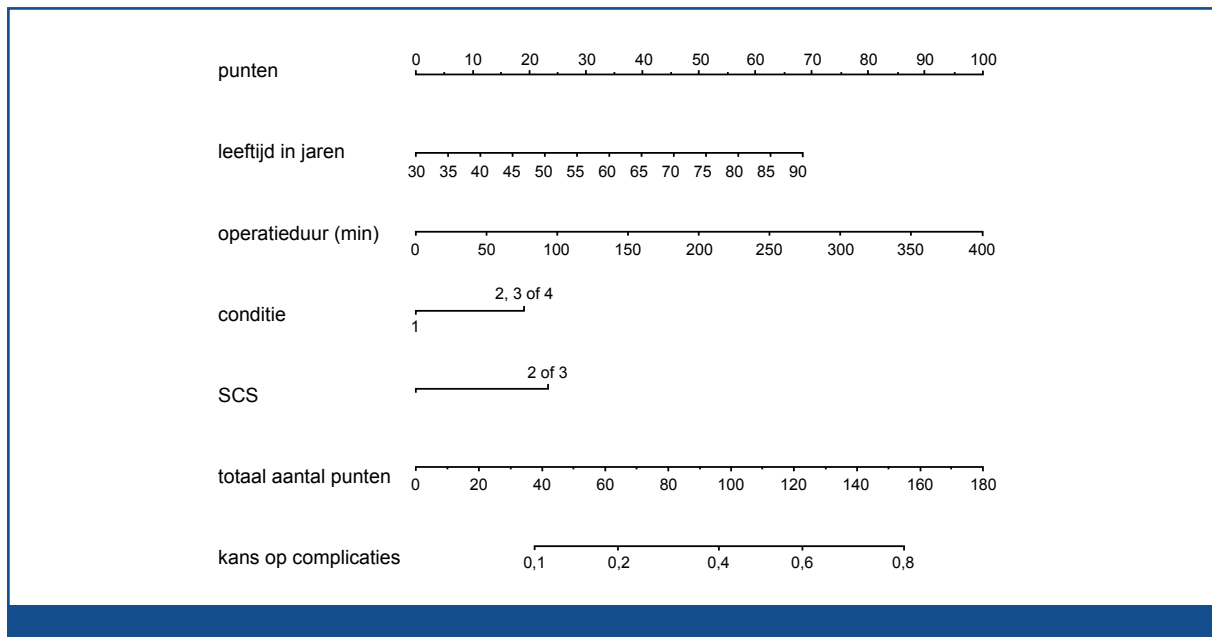
Naast het ontbreken van een uniform classificatiesysteem, wordt het optreden van complicaties inconsequent en onvolledig geregistreerd en gerapporteerd.

#### Incidentie

In de beschikbare studies varieert het optreden van postoperatieve morbiditeit na een primaire cytoreductieve operatie voor hoogstadium ovariumcarcinoom tussen 11 en 67%.<sup>6-16</sup> Recentelijk hebben wij een groep van 293 patiënten geanalyseerd bij wie een primaire cytoreductieve operatie werd uitgevoerd in verband met hoogstadium ovariumcarcinoom. Gebruik makend van de NSQIP-definities werd bij 99 patiënten (34%) postoperatieve morbiditeit geregistreerd. De meest voorkomende complicaties waren ruim perioperatief bloedverlies en het optreden van ileus (zie *Tabel 1*).<sup>17</sup>

#### Risicofactoren

Risicofactoren voor het optreden van complicaties zijn gevorderde leeftijd, verminderde performance status, aanwezigheid van comorbiditeit en uitgebreide chirurgische procedures.<sup>6,17</sup> Onder dit laatste wordt met name het uitvoeren van grote darmchirurgie, resectie van het peritoneum ter hoogte van de diafragmaoepel, partiële leverresectie en het verrichten van een miltexcisie verstaan.



**Figuur 1.** Nomogram waarmee het risico op complicaties kan worden voorspeld. conditie='World Health Organization' performance score, SCS='surgical complexity score'.

*Belang adequate registratie*

Een uniforme systematische verslaglegging en analyse van het peri- en postoperatief beloop kan de uitkomsten van grote chirurgische ingrepen verbeteren. Dit wordt bevestigd door het NSQIP.<sup>5,18,19</sup> Dit programma startte in 1994 en beoordeelt chirurgische kwaliteit door alle peri- en postoperatieve complicaties na grote operaties in de Verenigde Staten te registreren en analyseren. Met deze gegevens worden de prestaties in diverse deelnemende klinieken met elkaar vergeleken en wordt gekeken naar het verwachte aantal complicaties en het daadwerkelijk opgetreden aantal complicaties. Sinds de start van dit programma is de postoperatieve mortaliteit na grote chirurgie met 31% gedaald.<sup>19</sup> Periodieke evaluaties van postoperatieve complicaties kan de kwaliteit van chirurgie verbeteren door structurele en procedurele fouten te ontdekken.

**Postoperatieve mortaliteit**

*Definitie*

De definitie van postoperatieve mortaliteit is overlijden binnen 30 dagen na chirurgie ongeacht de oorzaak van overlijden.

*Incidentie en risicofactoren*

De gemiddelde postoperatieve mortaliteit na een primaire cytoreductieve operatie voor gevorderd sta-

dium ovariumcarcinoom is 2,8% (range 0-6,7%).<sup>20</sup> Postoperatieve mortaliteit wordt vaker gezien bij oudere patiënten en na uitgebreide operaties. Postoperatieve mortaliteit bij patiënten boven 80 jaar varieert tussen 5,4 en 11,4%.<sup>21-23</sup>

Recentelijk hebben wij alle postoperatieve sterfgevallen in Zuidwest-Nederland gedurende een periode van 17 jaar geanalyseerd.<sup>24</sup> Ook uit deze analyse blijkt het toegenomen risico op overlijden bij gevorderde leeftijd. Postoperatieve mortaliteit nam toe van 1,5% voor de leeftijdsgroep van 20-69 jaar, 6,6% voor de leeftijdsgroep 70-79 jaar tot 9,8% voor patiënten van 80 jaar of ouder. Een adequate inschatting van het individuele operatierisico bij oudere patiënten is echter niet mogelijk zonder informatie met betrekking tot aanwezige comorbiditeit en performance status.

Janda et al. ontwikkelden een systeem waarmee het individuele risicoprofiel kan worden ingeschat. Door gebruik te maken van de leeftijd, aanwezige comorbiditeit, stadium van de ziekte en het type ziekenhuis waar de ingreep plaatsvindt, worden patiënten ingedeeld in groepen met een laag, gemiddeld en hoog risico op postoperatieve mortaliteit.<sup>25</sup>

*Oorzaak van overlijden*

In de reeds genoemde regionale analyse van postoperatieve mortaliteit werd ook gekeken naar de oorzaak van overlijden.<sup>24</sup> De oorzaken van postoperatieve mortaliteit waren zeer heterogeen. Pulmonaal

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Een internationale standaard voor gegevensverzameling en rapportage van postoperatieve morbiditeit is noodzakelijk om goede referentiecijfers te verkrijgen.
2. Adequate en uniforme registratie kan de uitkomst van cytoreductieve chirurgie voor hoogstadium epitheliaal ovariumcarcinoom verbeteren.

falen (18%) en infectie gerelateerd aan de uitgevoerde operatie (15%) waren de meest voorkomende oorzaken van overlijden. Slechts een kwart van de sterfte werd veroorzaakt door complicaties die direct gerelateerd waren aan de uitgevoerde de operatie.<sup>24</sup>

### Voorspellingsmodellen voor het optreden van complicaties

Een adequate inschatting van het operatierisico kan helpen in het nemen van behandelbeslissingen en planning. Er zijn slechts enkele studies beschreven waarin wordt gezocht naar risicofactoren en mogelijke voorspellende factoren voor het optreden van complicaties na cytoreductieve chirurgie voor hoogstadium ovariumcarcinoom. Alletti et al. ontwikkelden een model waarmee morbiditeit kan worden voorspeld. Albuminegehalte, performance status en uitgebreidheid van de operatie werden geïdentificeerd als belangrijkste voorspellers.<sup>6</sup> In onze eigen analyse werd postoperatieve morbiditeit voorspeld door leeftijd, 'World Health Organization' performance status, uitgebreidheid van de operatie en duur van de ingreep.<sup>17</sup> Deze voorspellende factoren werden gebruikt voor de ontwikkeling van een nomogram (zie *Figuur 1*). Dit nomogram kan, na externe validatie, worden gebruikt om uitkomst van chirurgie te voorspellen en om patiënten te identificeren die gebaat zijn bij alternatieve behandelstrategieën.

### Preventieve maatregelen

Patiënten met een kleine kans op het bereiken van een complete chirurgische cytoreductie en patiënten met een hoog risico op complicaties, kunnen baat hebben bij het uitstellen van cytoreductieve chirurgie en het starten van de behandeling met neoadjuvante chemotherapie gevolgd door een uitgestelde cytoreductieve operatie. Retrospectieve studies laten een gelijke overleving zien met minder morbiditeit tijdens

en na de operatie. Het eerste punt wordt bevestigd in een studie van de 'European Organisation for Research and Treatment of Cancer', waarin gerandomiseerd is tussen beide behandelstrategieën.<sup>26</sup> Daarnaast kan het optimaliseren van de klinische conditie, bijvoorbeeld door het verbeteren van de voedingsstatus en het behandelen van aanwezige comorbiditeit, het operatierisico wellicht verminderen.<sup>27,28</sup> Uit studies naar het optreden van complicaties na uitgebreide operatieve ingrepen blijkt dat het operatierisico gerelateerd is aan de ervaring van het behandelteam (inclusief postoperatieve zorg) en het aantal ingrepen dat per jaar wordt uitgevoerd.<sup>29</sup> Gezien de relatief beperkte incidentie van ovariumcarcinoom is voor een verbetering van het operatieresultaat een zekere concentratie van zorg onvermijdelijk.

### Conclusie

Alhoewel postoperatieve mortaliteit na een cytoreductieve operatie voor ovariumcarcinoom laag is, is het aantal patiënten met morbiditeit na deze ingreep aanzienlijk. Helaas kan door een gebrek aan adequate en uniforme registratie geen exacte uitspraak worden gedaan, maar het lijkt waarschijnlijk dat eenderde tot tweederde van de patiënten wordt geconfronteerd met een complicatie tijdens of na de ingreep. Een internationale standaard voor gegevensverzameling en rapportage van postoperatieve morbiditeit is noodzakelijk om goede referentiecijfers te verkrijgen. Een uniforme en adequate registratie is van essentieel belang om de uitkomsten van een cytoreductieve operatie te kunnen verbeteren. Daarnaast is het met deze gegevens mogelijk modellen te ontwikkelen, waarmee een reproduceerbare inschatting van het operatierisico kan worden gemaakt.

Complicaties worden vaker gezien bij oudere patiënten en na een uitgebreide operatie. Daarnaast zijn comorbiditeit en performance status belangrijke factoren. Gezien de impact van algemene, niet direct aan de

operatie gerelateerde complicaties, zijn preoperatieve risico-inschatting, preoperatieve voorbereiding en postoperatieve zorg essentieel om de incidentie van fatale complicaties verder terug te dringen.

De behandeling van patiënten bij wie een hoogstadium ovariumcarcinoom wordt vermoed, moet plaatsvinden door ervaren teams in gespecialiseerde ziekenhuizen, waar optimale peri- en postoperatieve zorg kan worden gegarandeerd. De uitkomsten van chirurgie verbeteren naarmate een bepaalde ingreep vaker wordt uitgevoerd. De relatief lage incidentie van ovariumcarcinoom maakt een zekere concentratie van zorg onvermijdelijk.<sup>30</sup>

## Referenties

1. Globocan 2002 database. Te raadplegen via: [www-dep.iarc.fr](http://www-dep.iarc.fr) (bekeken op 20 mei 2011).
2. Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres. Te raadplegen via: [www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl) (bekeken op 20 mei 2011).
3. Petru E, Luck HJ, Stuart G, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCG) proposals for changes of the current FIGO staging system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143:69-74.
4. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115:1234-44.
5. Khuri SF, Daley J, Henderson W, et al. The Department of Veterans Affairs' NSQIP: the first national, validated, outcome-based, risk-adjusted, and peer-controlled program for the measurement and enhancement of the quality of surgical care. National VA Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg* 1998;228:491-507.
6. Aletti GD, Santillan A, Eisenhauer EL, et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol Oncol* 2007;107:99-106.
7. Heintz AP, Hacker NF, Berek JS, et al. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma: feasibility and morbidity. *Obstet Gynecol* 1986;67:783-8.
8. Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, et al. The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992;47:203-9.
9. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, et al. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999;72:278-87.
10. Suzuki M, Ohwara M, Sekiguchi I, et al. Radical cytoreductive surgery combined with platinum-carboplatin and cisplatin chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:54-60.
11. Michel G, De Iaco P, Castaigne D, et al. Extensive cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18:9-15.
12. Chen SS, Bochner R. Assessment of morbidity and mortality in primary cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1985;20:190-5.
13. Piver MS, Baker T. The potential for optimal (less than or equal to 2 cm) cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma at a tertiary medical center: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1986;24:1-8.
14. Venesmaa P, Ylikorkala O. Morbidity and mortality associated with primary and repeat operations for ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992;79:168-72.
15. Guidozzi F, Ball JH. Extensive primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;53:326-30.
16. Bristow RE, Montz FJ. Complete surgical cytoreduction of advanced ovarian carcinoma using the argon beam coagulator. *Gynecol Oncol* 2001;83:39-48.
17. Gerestein CG, Nieuwenhuizen-de Boer GM, Eijkemans MJ, et al. Prediction of 30-day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2010;46:102-9.
18. Khuri SF, Daley J, Henderson W, et al. The National Veterans Administration Surgical Risk Study: risk adjustment for the comparative assessment of the quality of surgical care. *J Am Coll Surg* 1995;180:519-31.
19. Khuri SF. The NSQIP: a new frontier in surgery. *Surgery* 2005;138:837-43.
20. Gerestein CG, Damhuis RA, Burger CW, et al. Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009;114:523-7.
21. Diaz-Montes TP, Zahurak ML, Giuntoli RL 2nd, et al. Surgical care of elderly women with ovarian cancer: a population-based perspective. *Gynecol Oncol* 2005;99:352-7.
22. Cloven NG, Manetta A, Berman ML, et al. Management of ovarian cancer in patients older than 80 years of age. *Gynecol Oncol* 1999;73:137-9.
23. Alphs HH, Zahurak ML, Bristow RE, et al. Predictors of surgical outcome and survival among elderly women diagnosed with ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:1048-53.
24. Gerestein CG, Damhuis RA, De Vries M, et al. Causes of postoperative mortality after surgery for ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:2799-803.
25. Janda M, Youlden DR, Baade PD, et al. Elderly patients with stage III or IV ovarian cancer: should they receive standard care? *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:896-907.
26. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-53.
27. Geisler JP, Linnemeier GC, Thomas AJ, et al. Nutritional assessment using prealbumin as an objective criterion to determine whom should not undergo primary radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;106:128-31.
28. Zaloga GP. Parenteral nutrition in adult inpatients with functioning gastrointestinal tracts: assessment of outcomes. *Lancet* 2006;367:1101-11.
29. Finlayson EV, Goodney PP, Birkmeyer JD. Hospital volume and operative mortality in cancer surgery: a national study. *Arch Surg* 2003;138:721-5, discussion 726.
30. Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, et al. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007;105:801-12.

Ontvangen 10 juni 2010, geaccepteerd 15 april 2011.