

Epitheliaal Ovariumcarcinoom

Landelijke richtlijn met regionale toevoegingen, Versie: 1.0

Datum Goedkeuring: 01-10-2009

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: CRGO

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Epidemiologie en Etiologie.....	2
Pathologie.....	2
Screening	4
Prognose	5
Diagnostiek	6
Lichamelijk onderzoek.....	6
Laboratorium onderzoek.....	6
Beeldvormend onderzoek.....	6
Voorspelling operabiliteit.....	8
Pathologie.....	9
Vriescoupe diagnostiek.....	9
Gradering.....	10
Verslaglegging.....	10
WHO classificatie.....	11
Behandeling	12
Behandeling laag stadium (I t/m IIa)	13
Chirurgie.....	13
Lymfklieren.....	14
Chemotherapie.....	17
Behandeling hoog stadium (IIb - IV)	20
Chirurgie.....	20
Interval debulking chirurgie.....	21
Chemotherapie.....	21
Inductiechemotherapie met interventie chirurgie.....	21
Intraperitoneale chemotherapie.....	23
Follow-up	25
Bepaling CA 125.....	25
Recidief	27
Cytoreductieve chirurgie.....	27
Verpleegkundige en ondersteunende zorg	30
Waarde structurele begeleiding.....	30
Communicatie en voorlichting	34
Organisatie van zorg	35
Spreiding en concentratie.....	35
TNM/FIGO classificatie	38
Referenties	39
Bijlagen	47
Conclusie gebaseerd op	52
Multivariate analysis.....	68
Disclaimer	84

Algemeen

Literatuurbespreking:

Aanleiding

In 2004 zijn 11 landelijke **consensusbased** richtlijnen voor gynaecologische (pre)maligniteiten via de website [oncoline](#) beschikbaar gekomen. Deze richtlijnen zijn opgesteld door een multidisciplinaire Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie (CRGO), opgericht op initiatief van de Werkgroep Oncologische Gynaecologie (WOG) van de Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie ([NVOG](#)). De CRGO is samengesteld uit vertegenwoordigers van de specialismen gynaecologie, medische oncologie, radiotherapie en pathologie, waarbij de leden afkomstig zijn uit de diverse IKC-regio's (zie [bijlage 1](#)). Het was de uitdrukkelijke wens van de CRGO om de bestaande richtlijnen niet alleen actueel te houden, maar deze uiteindelijk ook om te zetten naar een **evidencebased** richtlijn. **De onderdelen van de richtlijn die evidencebased gemaakt zijn, zijn herkenbaar aan het gebruik van de tabbladen: conclusies, overwegingen en aanbevelingen.** Om diverse redenen (incidentie, multidisciplinaire therapeutische benadering, slechte prognose) is gekozen om de richtlijn epitheliale ovariumtumoren als eerste te gaan vertalen naar een evidencebased structuur. Voor het opstellen van de richtlijn ovariumcarcinoom werd een commissie samengesteld bestaande uit een aantal leden van de CRGO aangevuld met vertegenwoordigers vanuit de Nederlandse Federatie Kankerpatiëntenverenigingen ([NFK](#)), Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland ([V&VN](#)) afdeling oncologie, Nederlandse Vereniging Psychosociale Oncologie ([NVPO](#)) en het Nederlands Instituut voor Psychologen (NIP).

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Er wordt aangegeven wat, volgens de huidige maatstaven en aansluitend bij de gangbare Nederlandse praktijk, over het algemeen de beste zorg is voor patiënten met een ovariumcarcinoom. De richtlijn geeft aanbevelingen over de signalering, diagnostiek, medicamenteuze behandeling, niet-medicamenteuze behandeling, voorlichting en begeleiding van volwassen patiënten met een ovariumcarcinoom.

Specifieke doelen van deze richtlijn zijn het verkrijgen van uniformiteit met betrekking tot de signalering, diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten. Er zijn kaders nodig waarbinnen de multidisciplinaire zorg van deze patiënten kan plaatsvinden. Deze richtlijn kan tevens bijdragen aan verbeterde communicatie tussen behandelaars onderling en tussen de patiënt en diens naasten.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een ovariumcarcinoom. Tevens wordt deze richtlijn gebruikt voor het maken van patiënten informatiemateriaal in samenwerking met KWF kankerbestrijding.

Uitgangsvragen

Deze richtlijn is gebaseerd op een eerder verschenen consensusbased richtlijn. Bij de ontwikkeling van de huidige richtlijn werden 9 uitgangsvragen geformuleerd. Deze vragen volgden uit een knelpuntinventarisatie gehouden in het veld bij professionals en patiënten (vertegenwoordigers). In de bijlagen staan de geïnventariseerde knelpunten (zie [bijlage 2](#)) en uitgangsvragen (zie [bijlage 3](#)).

Werkwijze werkgroep

Voor iedere uitgangsvraag werd een subgroep geformeerd met vertegenwoordigers van relevante disciplines. Daarnaast zorgde een redactieteam, bestaande uit de voorzitter, de voorzitter van de CRGO, de procesbegeleider en projectsecretaresse van het VIKC, voor de coördinatie en onderlinge afstemming van de subgroepen. De werkgroep heeft gedurende een periode van ongeveer een jaar gewerkt aan de tekst voor de conceptrichtlijn. De werkgroepleden schreven afzonderlijk of in de subgroepen teksten die tijdens plenaire vergaderingen werden besproken en na verwerking van de commentaren werden geaccordeerd. De voltallige werkgroep is zes maal bijeen geweest om de resultaten van de subgroepen in onderling verband te bespreken. De teksten van de subgroepen zijn door het redactieteam samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document: de conceptrichtlijn.

Het concept werd naar alle binnen deze werkgroep vertegenwoordigde verenigingen en organisaties evenals naar alle regionale tumorwerkgroepen gestuurd voor commentaar. Na verwerking van het commentaar is de richtlijn door de voltallige werkgroep en de CRGO vastgesteld en ter autorisatie naar de relevante beroepsverenigingen gestuurd.

De leidraad voor de ontwikkeling van de richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg is het [AGREE](#) instrument. Dit instrument is gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en herziene richtlijnen. Het AGREE Instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar niet de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten.

Voor achtergrondinformatie over

- Leden van de werkgroep (zie [bijlage 1](#))
- Knelpunten (zie [bijlage 2](#))
- Uitgangsvragen (zie [bijlage 3](#))
- Samenstelling werkgroep (zie [bijlage 4](#))
- Onafhankelijkheid werkgroepleden (zie [bijlage 5](#))
- Wetenschappelijke onderbouwing (zie [bijlage 6](#))
- Mandaterende verenigingen (zie [bijlage 7](#))
- Actualisatie (zie [bijlage 8](#))
- Implementatie (zie [bijlage 9](#))
- Houderschap richtlijn (zie [bijlage 11](#))
- Juridische betekenis van de richtlijn (zie [bijlage 12](#))
- IKC's (zie [bijlage 13](#))
- AGREE (zie [bijlage 14](#))

Epidemiologie en Etiologie

Literatuurbespreking:

Epidemiologie

De incidentie van het ovariumcarcinoom in Nederland bedraagt 1100 per jaar. Het aantal sterfgevallen per jaar bedraagt 900. Het ovariumcarcinoom is daarmee de meest frequente oorzaak van gynaecologische kankersterfte.

Etiologie

Studies naar de biologische verklaring voor het ontstaan van het ovariumcarcinoom kunnen verdeeld worden in onderzoeken naar:

- Reproductieve factoren: deze studies tonen aan dat geen of een laag aantal kinderen de kans op een ovariumcarcinoom doen toenemen. De kans op een ovariumcarcinoom wordt met 30 tot 50% verlaagd door het gebruik van meer dan 3 jaar ovulatiemmers of meerdere zwangerschappen.
- Genetische factoren: genetisch onderzoek heeft uitgewezen dat bij familiair voorkomende ovariumtumoren genmutaties kunnen voorkomen (BRCA-1, BRCA-2, Lynch syndroom: MLH1, PMS2, MSH2, MSH6). Aangenomen wordt dat ongeveer 10% van de ovariumcarcinomen een erfelijk karakter heeft. Hierin worden twee syndromen onderscheiden: de combinatie van erfelijke ovarium- en mammacarcinomen en het Lynch syndroom waarbij in de familie vooral colon-, endometriumcarcinoom voorkomen, en ook andere niet-colorectale tumoren zoals ovariumcarcinoom.

Pathologie

Literatuurbespreking:

De (maligne) ovariumtumoren zijn onder te verdelen in:

1. borderline tumoren
2. ovariumcarcinomen

3. niet-epitheliale maligne tumoren

Deze richtlijn gaat uitsluitend over het ovariumcarcinoom

Het ovariumcarcinoom metastaseert vroeg intraperitoneaal. Dit hangt samen met de intraperitoneale lokalisatie van de ovaria, de exfoliatieve groei van het ovariumcarcinoom en de versleping van de tumorcellen door de voortdurende stroom van de peritoneale vloeistof langs de ovaria. Door deze vroege (micro)metastasering in de buikholte, kan het onderscheid tussen een vroeg stadium ovariumcarcinoom en een subklinisch stadium III alleen door een uitgebreide en consequent uitgevoerde chirurgische stadiëring worden gemaakt. Daarbij blijkt dat bij 25% van de optimaal gestadiëerde patiënten met een klinisch laag stadium ovariumcarcinoom, de tumor zich buiten de ovaria heeft uitgebreid. Om te bepalen welke patiënten met adjuvante chemotherapie behandeld moeten worden, is een optimaal uitgevoerde stadiëringsoperatie essentieel.

Metastasen van andere tumoren naar het ovarium

Zowel het mammacarcinoom als tumoren van de tractus digestivus (Krukenberg-tumor) en de schildklier kunnen naar de ovaria metastaseren (soms als enige metastase). Deze tumoren zijn over het algemeen minder gevoelig voor de chemotherapie voor het ovariumcarcinoom. Een goede pathologische beoordeling van de tumor in het ovarium is dan ook van essentieel belang. Wanneer er sprake is van een solitaire metastase in het ovarium heeft chirurgie de voorkeur.

Screening

Literatuurbespreking:

In verband met het ontbreken van de mogelijkheid om in een vroeg stadium het ovariumcarcinoom op te sporen is tot op heden screening in de algemene populatie niet zinvol. Alleen vrouwen met een hoog risico op erfelijk eierstokkanker worden momenteel jaarlijks gescreend met behulp van gynaecologisch onderzoek, vaginale echografie en serum CA 125. In negen cohortstudies, waarvan drie prospectieve en zes retrospectieve, naar de effectiviteit van ovariële screening bij vrouwen met een BRCA1/2 mutatie bleek deze screening echter niet effectief. Ook een groot retrospectief Nederlands onderzoek laat geen reductie in mortaliteit zien en stelt daarmee de screening ter discussie. (link naar [standpunt erfelijke tumoren NVOG](#))

Prognose

Literatuurbespreking:

De belangrijkste prognostische factor voor het ovariumcarcinoom is het FIGO stadium. Patiënten met een laag stadium, FIGO I-IIa, hebben een 5 jaars overleving van 75%-100%. De 5 jaars overleving van patiënten met een hoog stadium, FIGO IIb-IV, bedraagt 20%-60%.

Bij het lage stadium, stadium Ia, Ib, Ic, IIa, zijn de differentiatie graad en de volledigheid van de stadiëring de belangrijkste prognostische factoren voor overleving en recidief vrije overleving. Het histologische tumortype is alleen van prognostische betekenis voor de overleving.

- Lage risicogroep: goed gedifferentieerde tumoren (G1) en volledige stadiëring: vijfjaarsoverleving 90-100%.
- Hoge risicogroep: matig en slecht gedifferentieerde (G2-3) en volledige stadiëring: vijfjaarsoverleving 78-85%.

Bij het hoge stadium, stadium IIb, IIc, III, IV, zijn de belangrijkste prognostische factoren:

- Het FIGO-stadium.
- De differentiatiegraad van de tumor.
- De Karnofsky-index.
- De diameter van de grootste laesie na de primaire debulkingoperatie.

De prognose en het beloop van het tubacarcinoom en het extra-ovarieel carcinoom zijn vergelijkbaar met die van het ovariumcarcinoom. De indeling en de behandeling is dan ook hetzelfde.

Diagnostiek

Literatuurbespreking:

Algemeen

Het ovariumcarcinoom geeft doorgaans pas laat in het verloop van de ziekte klachten. Daardoor heeft 70% van de vrouwen met een ovariumcarcinoom bij diagnose al een hoog stadium (stadium II b, c, III of IV). De klachten zijn meestal aspecifiek en bestaan uit:

- Vage gastro-intestinale klachten.
- Toename van de buikomvang.
- Mictie- of defaecatieproblemen.

Soms wordt een ovariumcarcinoom gevonden doordat de tumor een acute buik veroorzaakt ten gevolge van een ruptuur van een cyste of steeldraai.

Lichamelijk onderzoek

Literatuurbespreking:

Belangrijke bevindingen bij lichamelijk onderzoek kunnen zijn:

- Een ruimte-innemend proces in het kleine bekken.
- Palpabele massa in de bovenbuik.
- Ascites en/of pleuravocht.
- Een (toegenomen) prolaps van uterus en/of vagina ten gevolge van een ruimte-innemend proces.
- Een vergrote supraclaviculaire lymfklier

Laboratorium onderzoek

Literatuurbespreking:

- Routine bloedonderzoek
- Tumormarkers:
 - ◆ CA 125
 - ◆ Optioneel (afhankelijk van pre operatieve bevindingen) CEA

Bij 80% van de vrouwen met een ovariumcarcinoom is de tumormerkstof CA 125 in het serum verhoogd. Dit geldt in mindere mate voor mucineuze tumoren. Bij patiënten met een laag stadium is de CA 125 serumwaarde slechts bij 45% van de gevallen verhoogd.

Beeldvormend onderzoek

Literatuurbespreking:

Diverse soorten beeldvormend onderzoek

Echografisch onderzoek

Abdominale en/of transvaginale echografie: via echografisch onderzoek kunnen de grootte en het aspect van de tumor worden bepaald. Echografische kenmerken van een maligne ovarium tumor zijn:

- Multiloculariteit.
- Septumdikte meer dan 3 mm. Niet scherp begrensd.

- Echodens partijen.
- Papillair vormsel in de cysteholte.
- Ascites.

Steeds vaker wordt gebruik gemaakt van de RMI (Risk of Malignancy Index) voor de preoperatieve differentiaal diagnostiek bij een adnextumor. Bij een cut-off waarde van 200 kan met een sensitiviteit van 70-75% en een specificiteit van 85-90% de diagnose ovariumcarcinoom (inclusief borderlinetumoren) worden gesteld.

Echo - criteria (U)		Menopauze status (M)		
- multiloculair	1		premenopauzaal	1
- echodens partijen	1		postmenopauzaal	3
- bilateraal	1			
- ascites	1			
• - intra-abdominale meta's	1		Serum CA 125 (E/ml)	
totaal	..			
Score	0	<input type="checkbox"/>	1	
	1	<input type="checkbox"/>	1	RMI = U x M x CA125
	≥2	<input type="checkbox"/>	3	

Tabel van Tingulstadt

X-thorax / CT Thorax

Hiermee kunnen pleuravocht, longmetastasen en/of mediastinale lymfklieren worden aangetoond.

CT-scan abdomen

Met behulp van een CT scan kan de verdere uitbreiding in het lichaam bepaald worden. We denken daarbij in het bijzonder aan metastasen in omentum, lever, milt en retroperitoneum. Het is niet aangetoond dat op grond van preoperatieve beeldvorming een goede inschatting gemaakt kan worden met betrekking tot de chirurgische resectabiliteit. In de volgende paragraaf: [Voorspelling operabiliteit](#), is op een evidencedbased manier uitgezocht of *beeldvormende diagnostiek toegevoegde waarde bij een patiënt met een gevorderd stadium ovariumcarcinoom m.b.t. de preoperatief in te schatten kans op een optimale debulking (resttumor < 1 cm)? Zo ja, onder welke voorwaarde (echo, CT, MRI)?*

Zie voor de evidencetabel: [bijlage 15](#)

Conclusies:

Het is niet aangetoond dat er op grond van preoperatieve beeldvorming een goede inschatting gegeven kan worden met betrekking tot de chirurgische resectabiliteit. Wel zijn er een aantal systemen ontworpen op basis van retrospectieve data en geselecteerde populaties. Elk van deze systemen heeft een matige voorspellende waarde en is op één na (Axtell 2007⁸²), niet prospectief getoetst. Daarom kan op grond van deze studies geen voorkeur worden uitgesproken voor een van deze score systemen.

Niveau 3 C Axtell 2007⁸²

Overwegingen:

Er zijn zes artikelen (zie [bijlage 15](#)) gevonden die voldeden aan de selectiecriteria. Al deze studies zijn retrospectief, wat een aantal beperkingen met zich meebrengt.

Ten eerste is er het gevaar voor selectiebias: het valt op dat er van het grote aantal beschikbare patiënten per artikel, slechts een kleine selectie gebruikt wordt voor de analyse, namelijk alleen die patiënten die

geopereerd zijn en bij wie vooraf een CT scan is gemaakt. De analyse is dus steeds gebaseerd op een klein deel van de 'advanced ovarian cancer' patiënten. Hierbij is het aannemelijk dat er een selectiebias is opgetreden. Immers, alle patiënten die in de analyses zijn opgenomen zijn geopereerd, de groep die niet geopereerd wordt om wat voor een reden dan ook, wordt niet in de analyse meegenomen. Hetzelfde geldt voor degenen die geen CT scan ondergingen.

Er is nergens een format gehanteerd om de compleetheit van chirurgie aan te geven. Meeste studies geven geen informatie over de chirurgische expertise van de gynaecologen.

Het belangrijkste probleem met de hier gepresenteerde studies is dat de modellen die zijn ontwikkeld, niet zijn gevalideerd in een prospectieve serie, met uitzondering van de studie van Axtell (Axtell 2007³²). Echter Axtell laat zien dat een model dat op de ene serie is ontwikkeld en bruikbaar lijkt, een veel lagere voorspellende waarde heeft wanneer het prospectief wordt toegepast.

Voorspelling operabiliteit

Aanbevelingen:

Er zijn geen objectieve beeldvormende criteria voor handen om de resectabiliteit te voorspellen. Hierbij wordt de volgende kanttekening gemaakt. Met behulp van beeldvorming zoals echo of CT-scan, kan men preoperatief geïnformeerd raken over de uitgebreidheid van de ziekte bij start van de behandeling waardoor de behandelingsstrategie en de plaats van chirurgie eventueel aangepast kan worden.

Literatuurbespreking:

Heeft beeldvormende diagnostiek toegevoegde waarde bij een patiënt met een gevorderd stadium ovariumcarcinoom m.b.t. de preoperatief in te schatten kans op een optimale debulking (resttumor < 1 cm)? Zo ja, onder welke voorwaarde (echo, CT, MRI)?

Inleiding

De standaard behandeling voor patiënten met ovarium carcinoom bestaat uit een combinatie van chirurgie en chemotherapie. In principe wordt er een primaire debulking verricht waarna er minimaal zes kuren chemotherapie (paclitaxel carboplatin) gegeven wordt. Tijdens de primaire debulking moet het doel zijn: een complete debulking waarbij er geen macroscopische ziekte achterblijft, indien dit mogelijk is een optimale debulking waarbij tumorresten <1 cm achtergelaten worden. Voor het preoperatief voorspellen van resectabiliteit van ovariumcarcinoom zijn verschillende beeldvormende technieken beschreven. Onder resectabiliteit wordt verstaan een succesvolle cytoreductieve operatie waarbij bij voorkeur een complete debulking wordt bereikt, of een optimale debulking (tumorresten <1 cm).

Bij patiënten met gevorderd stadium ovariumcarcinoom, waarbij zeer uitgebreide ziekte aanwezig is en bij wie het niet waarschijnlijk is dat er een complete debulking verricht kan worden is het niet zeker dat de standaard behandeling de beste is. Deze patiënten zouden mogelijk gebaat zijn bij inductie chemotherapie, gevolgd door een intervaldebulking na drie kuren, waarna de overige drie kuren gegeven worden. Het is de vraag of deze groep patiënten door beeldvormende diagnostiek te selecteren is zodat voorkomen kan worden dat patiënten onnodig een (primaire) ingreep ondergaan.

Samenvatting van de literatuur

In een retrospectieve studie onder 65 patiënten met FIGO stadium II/IV werden CT scans gereviseerd en 14 radiologische criteria gehanteerd die een voorspellende waarde zouden kunnen hebben voor resectabiliteit. De aanwezigheid van diafragma laesies en metastasen op het mesenterium van de dikke darm op CT scan bleken sterke voorspellers voor de aanwezigheid van irresectabiliteit. De combinatie van deze twee predictoren had een sensitiviteit van 79% en een specificiteit van 75% ten aanzien van irresectabiliteit. Echter toen bij validatie op twee andere series deze twee predictoren prospectief werden toegepast, daalden de sensitiviteit en specificiteit aanzienlijk (Axtell 2007³).

In een retrospectieve studie (Bristow 2000⁸) onder 41 patiënten met een FIGO stadium III/IV ovariumcarcinoom werden retrospectief alle preoperatieve CT scans op 25 items beoordeeld, geblindeerd voor de uitkomst van de operatie. Er werden negen onderwerpen geselecteerd waaraan twee punten werden toegekend, en vijf onderwerpen die één punt kregen (op basis van specificiteit, *positief voorspellende waarde (PPV)* en *negatief voorspellende waarde (NPV)*). Een Predictive Index Score werd opgesteld waarbij in geval van ≥ 4 het model een goede voorspelling gaf van irresectabiliteit (accuratesse 92,7%, sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 85%). $PPV \geq 4$ is 87,5% (hetgeen betekent dat 12,5% van de patiënten irresectabel geacht wordt maar toch optimaal gedebulked kan worden), NPV was 100%. Nadelen: Het model is opgesteld op basis van een (te) kleine, selecte groep patiënten (selectiebias), het

model is niet prospectief gevalideerd op een andere serie.

Dowdy (2004) onderzocht CT scans van 87/321 patiënten in een retrospectieve studie. Van de 17 lokalisaties van tumor op CT scan had in een univariate analyse alleen de diffuse peritoneale verdikking op CT scan een hoge voorspellende waarde voor irresectabiliteit ($P=0.0001$). Maar in een multi modaliteit model met ascites was de PPV zonder ascites 57%, met ascites slechts 68% en met tevens diafragma laesies 79% (met een sensitiviteit van respectievelijk 64%, 52% en 44%). Nadeel: selectie van geopereerde patiënten; matige effectiviteit; het model is niet prospectief gevalideerd op een andere serie. Everett (2004) beschreef in een retrospectieve serie van 56 patiënten (van de 252) dat 3 lokalisaties van ziekte (omentum, peritoneum en ascites) significant vaker voorkwamen bij patiënten met suboptimale debulking. Nadelen van deze studie: slechts 20% van alle behandelde patiënten is geïncludeerd in de studie (selectie bias), en het model is niet prospectief gevalideerd op een andere serie. Byrom (2002) beschrijft een retrospectieve serie van 77 patiënten die laparotomie ondergingen ivm ovariële tumor met daaraan voorafgaand een CT scan. 51 patiënten hadden een ovariumcarcinoom en 25 residu na chirurgie. Parameters die geassocieerd waren met residu na chirurgie waren: ascites, omental cake, tumor deposities mesenteriaal, paracolisch en op diafragma, evenals pleuravocht (sens 88%, spc 98%). Nadelen studie: cave selectiebias, omdat alleen patiënten bij wie een CT was gedaan in studie zijn opgenomen, parameters zijn niet prospectief getest, geen informatie over chirurgie. CT en MRI zijn gelijkwaardig in de voorspelling van ziekte (Quayyum 2005⁴³).

Evidencetabel (zie [bijlage 15](#))

Pathologie

Literatuurbespreking:

De diagnose ovarium carcinoom kan alleen door histologisch onderzoek worden gesteld.

Voor de diagnose ovariumcarcinoom is invasieve groei een vereiste.

In de groep van epitheliale tumoren kunnen sereuze, mucineuze, endometrioïde, clearcell tumoren, Brenner tumoren, mengvormen van voornoemde tumoren en ongedifferentieerde carcinomen onderscheiden worden. Ieder van deze verschillende vormen heeft een kenmerkend histologisch beeld. Voor het onderscheid ten opzichte van borderline tumoren is invasieve groei een essentieel criterium voor elk van de typen carcinomen. Deze invasie wordt verschillend gedefinieerd voor het sereuze en mucineuze type (evt blauw boekje). In de meeste gevallen is er sprake van zeer uitgebreide invasieve groei; niet zelden is het door gebrek aan differentiatiekenmerken moeilijk tot onmogelijk om te bepalen met welk type ovarium carcinoom men van doen heeft.

Bij de diagnostiek moet altijd de eerste stap zijn om te bepalen met welk type tumor men van doen heeft; daarbij komen de sereuze en mucineuze tumoren het meest frequent voor.

De stadiumindeling gebeurt volgens de richtlijnen van de FIGO. Het stadium wordt veelal chirurgisch vastgesteld, met uitzondering van stadium IV waarbij een CT-scan meestal de aanvullende informatie over de extraperitoneale metastasen geeft. Voor de diagnose stadium IV dient genoemde lokalisatie wel cytologisch of histologisch bevestigd te worden. De stadiumindeling is onder andere noodzakelijk voor het vaststellen van de juiste behandeling en het inschatten van de prognose.

Vriescoupe diagnostiek

Literatuurbespreking:

Het verrichten van vriescoupe-onderzoek heeft alléén zin indien hierdoor het beleid tijdens de operatie wordt beïnvloed. Indien u een vriescoupe aanvraagt, is het goed u te realiseren dat het vaak moeilijk is om het tumortype of de infiltratie vast te stellen. Het verschil tussen een graad 1 tumor en een borderline tumor, en tussen een niet-epitheliale tumor en een slecht gedifferentieerde epitheliale tumor is vaak moeilijk vast te stellen. Bij jonge patiënten kan de uitslag van deze beoordeling bepalend zijn voor het behoud van de fertiliteit. Vanwege de grote belangen is het daarom aanbevolen om bij jonge vrouwen in de fertile levensfase dit soort belangrijke beslissingen op basis van de definitieve pathologische diagnose te nemen. Daarmee wordt bewust het risico genomen dat een tweede laparotomie nodig is. Dit is echter acceptabeler dan een achteraf onnodige castratie.

Bij vrouwen met kindwens en een stadium I ovariumcarcinoom die volledig zijn gestadiëerd, kunnen de

uterus en het niet-aangedane adnex behouden blijven. De kans op dubbelzijdigheid ligt weliswaar rond de 25% voor het sereuze carcinoom en rond de 10% voor het mucineuze carcinoom, maar het gaat zelden om occulte lokalisaties. Als het andere ovarium er normaal uitziet is de kans op bilateraliteit kleiner dan 5%. Als het contralaterale ovarium er niet normaal uitziet dient er wel een wigexcisie te worden genomen van het afwijkende gebied.

Gradering

Literatuurbespreking:

Gradering ovariumcarcinoom

Ondanks het feit dat er geen algemeen geaccepteerd graderingssysteem voor epitheliale ovariumtumoren bestaat is gradering van belang bij het bepalen van het beleid bij stadium I tumoren. De Landelijke Werkgroep Gynaecopathologie (LWGP) is voorstander van gradering volgens Silverberg. Er worden punten toegekend op basis van de kenmerken groeipatroon, kernpolymorfie en mitose activiteit.

De gradering volgens Silverberg is op basis van de klassieke histologische indeling en de volgende architectuurkenmerken (predominante patroon):

Groeipatroon (predominant patroon):

Glandulair = 1, papillair = 2, solide = 3

Kernpolymorfie:

Gering = 1, matig = 2, sterk = 3

Mitose activiteit per 0.345 mm²:

0-9=1, 10-24=2, ≥ 24 =3

Na optellen van de punten wordt de tumor ingedeeld in: graad 1 = 3-5, graad 2 = 6 of 7 en graad 3 = 8 of 9.

NB squameuze differentiatie met solide velden ("morulae") worden niet gerekend als solide groei bij het graderen.

DNA-flowcytometrie en morfometrie worden door sommigen als aanvulling op het bepalen van de differentiatiegraad van een ovariumcarcinoom toegepast.

Verslaglegging

Literatuurbespreking:

Histopathologische verslaglegging ovarium tumoren:

Macroscopie:

- Diameter tumor, uniloculair of bilateraal
- Andere tumorlokalisaties, Grootte
- Kapselstatus, intact, ruptuur of doorgroei van tumor
- Aspect op snede, uniloculair, multicysteus, solide partijen

Microscopie:

- Classificatie
- Graad
- Microscopische doorgroei kapsel
- Tumorlokalisatie in biopten
- Tumor in lymfklieren, aantal specificeren naar lokalisatie.

Gezien de grote variabiliteit binnen een tumor is het maken van voldoende coupes obligaat, minimaal één coupe per cm diameter. Het verdient aanbeveling om de coupes met kapsel als zodanig gescheiden te markeren.

WHO classificatie

Literatuurbespreking:

WHO (World Health organisation) classificatie epitheliale ovariumtumoren.

Sereuze tumoren

- Benigne
- Borderline
- Maligne

Mucineuze tumoren (endocervicale en intestinale type)

- Benigne
- Borderline
- Maligne

Endometrioïde tumoren (al dan niet met squameuze differentiatie)

- Benigne
- Borderline
- Maligne

Epitheliaal-stromaal en stromaal

- Adenosarcoom (homoloog en heteroloog)
- Mesodermaal maligne menggezwel (homoloog en heteroloog)
- Stroma sarcoom

Clear cell tumoren

- Benigne
- Borderline
- Maligne

Overgangsepitheel tumoren

- Brenner tumor
- Prolifererende Brenner tumor
- Maligne Brenner tumor
- Overgangsepitheel carcinoom niet Brenner gerelateerd

Plaveiselcelcarcinoom

Meerdere differentiaties binnen een tumor

- Benigne
- Borderline
- Maligne

Ongedifferentieerd carcinoom

Metastasen

Behandeling

Literatuurbespreking:

Prognose per stadium van het ovariumcarcinoom

Bij het lage stadium, stadium Ia, Ib, Ic, IIa, zijn de differentiatie graad en de volledigheid van de stadiëring de belangrijkste prognostische factoren voor overleving en recidief vrije overleving. Het histologische tumortype is alleen van prognostische betekenis voor de overleving.

- Lage risicogroep: goed gedifferentieerde tumoren (G1) en volledige stadiëring: 5- jaarsoverleving 90-100%.
- Hoge risicogroep: matig en slecht gedifferentieerde (G2-3) en volledige stadiëring: 5- jaarsoverleving 78-85%.

Bij het hoge stadium, stadium IIb, IIc, III, IV, zijn de belangrijkste prognostische factoren:

- De differentiatiegraad van de tumor.
- De Karnofsky-index.
- De diameter van de grootste laesie na de primaire debulkingoperatie.

De prognose en het beloop van het tubacarcinoom en het extra-ovarieel carcinoom zijn vergelijkbaar met die van het ovariumcarcinoom. De indeling en de behandeling is dan ook hetzelfde.

In de volgende hoofdstukken worden de behandelingen bij laag stadium en bij hoogstadium afzonderlijk weergegeven. U kunt hiervoor doorklikken in de linker balk.

Behandeling laag stadium (I t/m IIa)

Literatuurbespreking:

Laag stadium (I t/m IIa)

Bij het lage stadium, stadium Ia, Ib, Ic, IIa, zijn de differentiatie graad en de volledigheid van de stadiëring de belangrijkste prognostische factoren voor overleving en recidief vrije overleving. Het histologische tumortype is alleen van prognostische betekenis voor de overleving.

- Lage risicogroep: goed gedifferentieerde tumoren (G1) en volledige stadiëring: vijfjaarsoverleving 90-100%.
- Hoge risicogroep: matig en slecht gedifferentieerde (G2-3) en volledige stadiëring: vijfjaarsoverleving 78-85%.

De prognose en het beloop van het tubacarcinoom en het extra-ovarieel carcinoom zijn vergelijkbaar met die van het ovariumcarcinoom. De indeling en de behandeling is dan ook hetzelfde.

De behandeling van het laag stadium ovariumcarcinoom bestaat uit chirurgie, soms in combinatie met [chemotherapie](#)

- volledig gestadiëerd:
 - ◆ controle
Ten aanzien van specifiek de graad 3 tumoren kon in de commissie geen volledige overeenstemming worden bereikt. Een aantal leden was in die situatie toch voorstander van het geven van aanvullende chemotherapie.
- onvolledig gestadiëerd:
 - ◆ restadiëren
 - ◆ echter indien restadiëring niet kan worden verricht ligt het in de rede om, gezien de aanzienlijke kans op micrometastasen, patiënten te behandelen als een stadium 3 tumor met zes kuren paclitaxel carboplatine

Bij een goed uitgevoerde stadiëringsoperatie zal bij 20-25% van de patiënten blijken dat er reeds occulte metastasen buiten de uterus en de adnexen aanwezig zijn. Deze patiënten hebben dus een hoog stadium ovariumcarcinoom. Bij vrouwen met kinderwens en een stadium I ovariumcarcinoom die volledig zijn gestadiëerd, kunnen de uterus en het niet-aangedane adnex behouden blijven. De kans op dubbelzijdigheid ligt weliswaar rond de 25% voor het sereuze carcinoom en rond de 10% voor het mucineuze carcinoom, maar het gaat zelden om occulte lokalisaties. Als het andere ovarium er niet normaal uitziet dient er wel een wigexcisie te worden genomen van het afwijkende gebied.

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

Chirurgie

Literatuurbespreking:

Richtlijnen voor de stadiëringsoperatie:

- Mediane onder- en bovenbuiklaparotomie.
- Afname van ascites voor cytologisch onderzoek. Bij afwezigheid van ascites dient de buik te worden gespoeld met fysiologisch zout en de spoelvloeistof te worden ingestuurd voor cytologisch onderzoek.
- Inspectie en palpatie van alle sereuze oppervlakten in de buikholte.
- Uterus en adnex extirpatie (zie [vriescoupe diagnostiek](#)).
- Infracolische omentectomie.
- Stadiëringsbiopten van:
 - ◆ alle plaatsen waarmee de ovariumtumor adhesief of vergroeid is.
 - ◆ alle macroscopisch verdachte plaatsen en adhaesies.
 - ◆ biopsieën van het peritoneum van:

- ◇ het cavum Douglasi.
 - ◇ het blaasperitoneum.
 - ◇ het peritoneum van de bekkenwanden.
 - ◇ de paracolische goten links en rechts.
 - ◇ de rechter diafragmahoek
- Lymfkliersampling: (In de volgende paragraaf is de informatie over [lymfkliersampling](#) evidencebased uitgewerkt)Lymfkliersampling dient te bestaan uit resectie van **minimaal** 10 klieren en wel van de volgende klierregio's:
 - ◆ Paraaortale en paracavale lymfklieren (onder de vena renalis en boven de uitmonding van de arteria mesenterica inferior), en beiderzijds lymfklieren rond de communis, interne en externe iliacale vaten en uit de fossa obturatoria.
 - ◆ Er zijn geen aanwijzingen dat een radicale lymfadenectomie een betere overleving geeft dan een adequate lymfkliersampling.

Lymfklieren

Aanbevelingen:

De commissie constateert dat het vinden van lymfkliermetastasen bij het klinisch vroeg stadium ovariumcarcinoom toeneemt met een toenemend aantal verwijderde lymfklieren. Niet is aangetoond dat een uitgebreide, radicale lymfadenectomie een betere overleving geeft dan een adequate beperktere lymfkliersampling. Wel brengt een radicale lymfadenectomie meer late morbiditeit met zich mee. Daarom beveelt de commissie een adequate lymfkliersampling aan en geen radicale lymfadenectomie. Het minimum aantal te verwijderen lymfklieren is 10 met de aantekening dat een groter aantal klieren de kans op het vinden van metastasen vergroot. Het getal van 10 is een absolute ondergrens waarbij aanbevolen wordt om deze lymfklieren te verkrijgen uit verschillende lymfklierregio's waarvan de belangrijkste zijn: paraaortaal en paracavaal tussen de vena renalis en de arteria mesenterica inferior, de communis, interne- en externe iliacale klieren en de klieren uit de fossa obturatoria. Een unilaterale sampling bij een unilaterale tumor wordt afgeraden vanwege het (te hoge) risico van contralaterale lymfkliermetastasen

Literatuurbespreking:

Wanneer kan bij een klinisch vroeg stadium ovariumcarcinoom van een adequate lymfkliersampling worden gesproken;

- **bij welk aantal verwijderde lymfklieren?**
- **Van welke locaties zouden lymfklieren moeten worden gesampled**

Leidt een complete pelviene en paraaortale lymfadenectomie , in vergelijking met een adequate lymfkliersampling, tot een verbeterde prognose?

- **De lymfkliersampling dient te bestaan uit resectie van minimaal 10 klieren en wel van verschillende klierregio's waarvan de belangrijkste zijn: paraaortaal boven het niveau van de arteria mesenterica inferior, de interne- en externe iliacale klieren de communis klieren en de obturatoriusklieren.**
- **Er zijn geen aanwijzingen dat een radicale lymfadenectomie een betere overleving geeft.**

Samenvatting van de literatuur

Er is slechts één RCT die bij vroeg stadium ovariumcarcinoom lymfadenectomie vergeleek met lymfkliersampling (Maggioni 2006³⁴). Bij 138 patiënten werd een lymfadenectomie verricht (mediaan aantal verwijderde lymfklieren 47) en bij 130 patiënten lymfkliersampling (mediaan aantal verwijderde lymfklieren 5.5). Bij de patiënten die een lymfadenectomie ondergingen was de mediane operatieduur langer en het aantal benodigde bloedtransfusies hoger ten opzichte van de patiënten met lymfklier sampling (respectievelijk 240 vs. 150 min, $P < 0.001$; en 36 versus 22%, $P = 0.012$). De peri-operatieve complicaties waren niet significant verschillend bij beide procedures. Het grootste verschil werd gezien in de late complicaties. In de lymfadenectomiegroep trad bij patiënten een lymfocele en lymfoedeem op ten opzichte van bij geen van de patiënten in de lymfkliersampling-groep. In de lymfadenectomiegroep werden vaker tumor positieve lymfklieren gevonden (in 22% bij de lymfadenectomiegroep versus 9% in de

lymfkliersamplingsgroep, $P=0.007$). Het percentage positieve klieren correleerde met de tumorgraad (31% van de graad 3 versus 11% van de graad 1 en 2 tumoren) en de histologie (33% van de sereus/ongedifferentieerde versus 10% van de andere histologische tumoren).

De hazard ratio van ziekteprogressie (HR 0.72 (95%CI 0.46-1.21, $P=0.16$) en overlijden (HR 0.85 (95%CI 0.49-1.47), $P=0.56$) waren weliswaar verlaagd na lymfadenectomie ten opzichte van lymfklier sampling, maar dit was niet statistisch significant. Patiënten bij wie een lymfklier metastase werd gevonden, bleven in de studie en werden niet geëxcludeerd vanwege het stadium (III).

Als kanttekening moet worden opgemerkt dat de studie te klein is om een klein maar klinisch belangrijk verschil te kunnen aantonen. Bovendien kreeg een aanzienlijk percentage van de patiënten adjuvante chemotherapie en is er een dysbalans in adjuvante chemotherapie tussen de patiënten in beide armen. De patiënten uit de lymfkliersampling groep kregen vaker maar niet statistisch significant vaker adjuvante chemotherapie (66% en 56% $p=0.11$) bij de patiënten met negatieve lymfklieren daarentegen was het verschil wel significant tussen beide groepen (in de lymfkliersampling groep 66% en in de lymfadenectomie groep 51%; $p=0,03$).

Er zijn verschillende retrospectieve cohortstudies verricht waarin het effect van lymfadenectomie en lymfkliersampling is onderzocht. (Skirnisdottir 2005⁵⁰) zagen een significant langere overleving ($p=0.004$) en ziektevrije overleving ($p=0.005$) voor de patiënten die een uitgebreide lymfkliersampling of lymfadenectomie ($N=20$) hadden ondergaan ten opzichte van patiënten zonder uitgebreide lymfkliersampling ($N=93$) (5-jaar ziektevrije overleving lymfkliersampling: 95.0%, zonder lymfkliersampling: 62.4% ($p<0.005$); HR 0.09 (95% CI 0.013-0.617). In deze studie werden alle patiënten behandeld met adjuvante chemotherapie. De patiënten met positieve lymfklieren werden als stadium IIIc gestadiëerd en van studie uitgesloten. In de Cox proportional hazard regression analyse waren tumor graad en uitgebreide lymfkliersampling de enige statistisch significante en onafhankelijke prognostische factoren. Carnino (1997¹²) vindt in FIGO stadium I - III tumoren 3.9 keer vaker lymfkliermetastasen na verwijderen van meer dan 10 lymfklieren dan na verwijderen van 1-5 lymfklieren (95%CI 1.0-15.4).

Chan (2007¹⁴) onderzocht een cohort van 6686 patiënten met een FIGO stadium I (alleen patiënten met negatieve lymfomen werden geïnccludeerd). Zij vonden een significant hogere 5-jaars overleving in de patiënten die een lymfadenectomie hadden ondergaan t.o.v. de patiënten zonder lymfadenectomie (respectievelijk 92.6% vs. 87.0%, ($p<0.001$)). Bovendien hadden patiënten met een FIGO stadium Ic bij wie meer dan 10 lymfklieren waren verwijderd hadden een significant hogere vijfjaarsoverleving dan de patiënten bij wie minder dan 10 lymfklieren waren verwijderd (respectievelijk 90.1% en 86.7%; $p<0,001$). Bezwaar van deze studie is dat er in het geheel geen gegevens waren over adjuvante chemotherapie. Verschillende studies vonden bij unilaterale ovariumtumoren contralaterale lymfkliermetastasen: bij 44% ($N=9$; Onda 1996⁴¹); 40% ($N=5$; Suzuki 2000⁵¹); 50% ($N=10$; Cass 2001¹³); 37% ($N=19$; Negishi 2004⁴⁰); en bij 45% ($N=11$) van de patiënten (Ayhan 2005⁴).

Onda berekende op basis van de gegevens uit een cohort van 110 patiënten die een volledige lymfadenectomie hadden ondergaan, dat de sensitiviteit en de negatief voorspellende waarde van lymfadenectomie het hoogst waren bij een combinatie van paraaortale paracavale lymfadenectomie, (onder de vena renalis en boven de uitmonding van de arteria mesenterica inferior), rond de interne iliacale vaten, rond de externe iliacale vaten en rond de fossa obturatoria (sensitiviteit 94% en negatief voorspellende waarde 95%). De helft van de lymfklieren met metastasen waren klinisch niet verdacht (60% ($N=5$)(Suzuki 2000⁵¹), 46% ($N=13$) (Onda 1996⁴¹)).

Zie voor de evidencetabel (zie [bijlage 16](#))

Conclusies:

Er zijn geen aanwijzingen dat er een exacte grenswaarde is waarboven het verwijderen van meer lymfklieren een toegevoegde waarde heeft. Wel zijn er aanwijzingen dat er minimaal 10 lymfklieren moeten worden verwijderd omdat er bij sampling van minder dan 10 lymfklieren significant minder vaak positieve lymfklieren met metastasen worden gevonden en de overleving van de patiënten slechter is.

Niveau 3 C Carmino 1997¹², Chan 2007¹⁴

Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit en de negatief voorspellende waarde van lymfklierresectie het hoogst zijn bij een combinatie van resectie van paraaortale en paracavale lymfklieren (onder de arteria renalis en boven de uitmonding van de arteria mesenterica inferior lymfklier), lymfklieren rond de communis, interne en externe iliacale vaten en uit de fossa obturatoria. Het is bewezen dat bij unilaterale ovariumtumoren ook contralateraal lymfkliermetastasen vóórkomen.

Niveau 3 C Onda 1996⁴¹, Suzuki 2000⁵¹, Cass 2001¹³, Negishi 2004⁴⁰, Ayhan 2005⁴

Er zijn geen aanwijzingen dat een uitgebreide, radicale lymfadenectomie een betere overleving geeft dan een beperktere lymfkliersampling. De enige gerandomiseerde studie over dit onderwerp is echter te klein om een beperkt maar klinisch belangrijk verschil aan te tonen, bovendien is er een dysbalans in het voordeel van de lymfkliersampling groep tussen het aantal patiënten met negatieve lymfklieren die desondanks adjuvante chemotherapie kregen.

Niveau 3 C Maggioni 2006³⁴

Overwegingen:

Het is onmogelijk om uit de beschikbare literatuur de vragen vanuit gerandomiseerd onderzoek en daarom met voldoende bewijskracht te kunnen beantwoorden. Dit is een impliciet probleem aangezien een adequate proefopzet voor gerandomiseerd onderzoek in deze zin, onmogelijk is. Toch lijkt het, gezien de grote klinische behoefte en steeds terugkerende vraag, van belang om te formuleren wat de beschikbare evidence voor antwoord zou kunnen geven.

Uit de beschikbare literatuur is een aantal conclusies te destilleren die voor een belangrijk deel als indirect bewijs moeten worden gezien:

- De commissie heeft zich gerealiseerd dat er een schijnbare tegenstelling verborgen is in enerzijds de conclusie dat een adequate lymfkliersampling tenminste 10 klieren moet opleveren (deelvraag a1) en anderzijds het citeren van een RCT waarin het mediaan aantal verwijderde klieren in de lymfkliersampling arm slecht 5.5 was. In die zin is de lymfkliersampling in het onderzoek van Maggioni niet adequaat te noemen. Toch is deze studie door de commissie gebruikt omdat het de enige RCT is waarin lymfkliersampling en radicale lymfadenectomie vergeleken zijn. Bovendien wordt het ontbreken van een overlevingsverschil tussen de beide armen alleen maar sterker naarmate de lymfkliersampling minder adequaat is uitgevoerd.
- Aannemelijk is dat overleving en ziektevrije overleving verbeterd worden wanneer er lymfklieren verwijderd worden in vergelijking met geen lymfklierverwijdering (Trimbos 2003⁵⁵; Skirmisdottir 2005⁵⁰; Chan 2007¹⁴).
- De kans op het vinden van lymfkliermetastasen is hoger bij een groter aantal verwijderde lymfklieren (Carmino 1997¹²; Maggioni 2006³⁴; Chan 2007¹⁴).
- Lokalisatie van positieve lymfklieren in gecombineerde series zijn paraaortaal en paracavaal in ongeveer 50%, in bekken 21% en in beide lokalisaties in 25%. Dit illustreert het belang van de paraaortale en paracavale route als eerste metastaseringsweg.
- Er is een positieve correlatie tussen het aantal positieve lymfklieren en het FIGO stadium (stadium II), tumorgraad (graad 3) en histologie (sereus en ongedifferentieerde tumor (Maggioni 2006³⁴; Chan 2007¹⁴; Ayhan 2005⁴; Cass 2001¹³).
- In één studie werd gevonden dat ook het voorkomen van micrometastasen in lymfklieren (ultrastadiëring) een ongunstiger prognose betekent in de zin van overall survival (Suzuki 2001⁵²).
- Complete, radicale lymfadenectomie gaat gepaard met meer late morbiditeit dan selectieve lymfkliersampling (Maggioni 2006³⁴).
- Ook bij een unilaterale tumor is een bilaterale lymfklierverwijdering aangewezen gezien het voorkomen van contralaterale lymfkliermetastasen in ongeveer 40% van de gevallen (Onda 1996⁴¹; Suzuki 2000⁵¹; Cass 2001¹³; Negishi 2004⁴⁰; Ayhan 2005⁴).
- Niet alleen het aantal verwijderde lymfklieren maar ook het verwijderen van lymfklieren uit verschillende lymfklierregio's is belangrijk. De belangrijkste lymfklierstations in dit opzicht zijn: paraaortaal en paracavaal tussen het niveau van de vena renalis en de arteria mesenterica inferior (79%), paraaortaal en paracavaal onder het niveau van de arteria mesenterica inferior (71%), rond de interne iliacaal vaten, rond de externe iliacaal vaten en uit de fossa obturatoria (79%) (Onda 1996⁴¹).
- Ten minste 10 verwijderde lymfklieren wordt als minimale grenswaarde van een adequate lymfkliersampling gezien. Lymfkliersampling met ten minste 10 lymfklieren gaat gepaard met het vinden van meer lymfkliermetastasen (Carmino 1997¹²) als met een betere overleving (Chan 2007¹⁴) in vergelijking tot minder dan 10 klieren. Het getal van 10 lymfklieren (van verschillende regio's) wordt ondersteund door studies op het gebied van het endometriumcarcinoom (Killgore 1995⁸⁷; Chuang 1995⁸⁶; Burke 1996⁸³).
- Alleen samplen van vergrote lymfklieren lijkt onvoldoende omdat lymfklieren met metastasen in 50% van de gevallen klinisch onverdacht waren (Suzuki 2000⁵¹; Onda 1996⁴¹).
- Zowel paraaortale als pelviene lymfkliersampling kan adequaat laparoscopisch worden uitgevoerd.
- Soms doet zich de vraag voor of lymfkliersampling (stadiëring) geïndiceerd is bij een goed

gedifferentieerde, mucineuze tumor, aangezien dit type de beste prognose heeft. Retrospectieve studies hebben gesuggereerd dat lymfkliersampling in dergelijke gevallen achterwege gelaten zouden kunnen worden (Morice 2003⁸⁸; Cho 2006⁸⁵) maar deze bevatten te weinig patiënten om hierover een betrouwbare uitspraak te kunnen doen. In de studie van Maggioni (2006³⁴) wordt toch nog in 10% van de graad 1 en 2 tumoren en in 10% van de niet-sereuse of niet-slecht gedifferentieerde tumoren positieve lymfklieren gevonden. Er lijken dus onvoldoende gegevens beschikbaar te zijn om de goed gedifferentieerde, mucineuze tumoren als een aparte subgroep te kunnen beschouwen met betrekking tot de noodzaak van een lymfkliersampling.

- Lymfklieren worden in het algemeen verwijderd met een wisselende hoeveelheid omliggend vetweefsel; soms worden vrij grote afzonderlijke klieren verwijderd. Er zijn geen studies die de wijze waarop deze lymfklier resectiepreparaten bewerkt zijn, hebben geëvalueerd. Om die reden is de volgende aanbeveling alleen gebaseerd op algemene praktische overwegingen ten aanzien van de bewerking van deze preparaten. De lymfklieren dienen uit het vet geprepareerd te worden. Lymfklieren kleiner dan 5 mm dienen in hun geheel te worden ingesloten. Lymfklieren tussen de 5 en 10 mm worden gehalveerd en totaal ingesloten. Lymfklieren groter dan 10 mm worden gelamelleerd in 5 mm dikke plakken en totaal ingesloten.

Chemotherapie

Aanbevelingen:

Op basis van het bovenstaande adviseert de commissie om bij het lage stadium ovariumcarcinoom een complete chirurgische (her)stadiëring te verrichten. Wanneer een complete (her)stadiëring niet uitvoerbaar is, adviseert de commissie adjuvante chemotherapie. Omdat er bij een niet complete stadiëring (NCS) een aanzienlijke kans is op micrometastasen is het advies patiënten te behandelen als een stadium III tumor met zes kuren Paclitaxel Carboplatin. (www.sibopmaat.nl)

In geval van een complete stadiëring (CS) beveelt de commissie een expectatief beleid aan (alleen chirurgie). Ten aanzien van specifiek de graad 3 tumoren kon in de commissie geen overeenstemming worden bereikt. Een aantal leden was in die situatie toch voorstander van het geven van aanvullende chemotherapie, maar er zijn geen wetenschappelijke gegevens om dit standpunt te ondersteunen.

Literatuurbespreking:

Wat is het optimale behandelingsschema voor het vroeg stadium ovariumcarcinoom?

- ***Leidt adjuvante chemotherapie na een incomplete stadiëring tot een verbeterde prognose?***
- ***Zo ja, wat is het optimale chemotherapieschema (paclitaxel/carboplatin)***

Ongeveer een derde van de patiënten met een ovariumcarcinoom heeft een laag stadium FIGO stadium I - IIa (tumor beperkt tot ovaria, tubae en uterus). De prognose van deze patiënten is veel beter dan van de patiënten met een hoog stadium. De vijfjaarsoverleving bedraagt ongeveer 85% en varieert afhankelijk van stadium, differentiatie graad en aard van stadiëring.

Het grootste probleem is het vaststellen van het juiste stadium omdat een bij deel van de zogenaamde lage stadia er al micrometastasen aanwezig zijn en we dus eigenlijk met een hoog stadium te maken hebben.

Bij een niet-compleet gestadiëerd (NCS) ovariumcarcinoom is deze kans ongeveer 33% variërend van 15% (bij een goed gedifferentieerde tumor) tot 46% (bij een slecht gedifferentieerde tumor). Voor een compleet gestadiëerd (CS) ovariumcarcinoom ligt deze kans tussen de 0 en 15%.

Voor een correcte interpretatie van de literatuurgegevens is het dan ook essentieel om een onderscheid te maken tussen CS en NCS patiënten (kijk [hier](#) voor Richtlijnen voor de stadiëringsoperatie)

Men zou kunnen stellen dat er in feite twee soorten patiënten met een vroeg stadium ovariumcarcinoom zijn met geheel verschillende prognose: compleet en niet-compleet gestadiëerde patiënten. Anders gezegd kan er eigenlijk pas van een vroeg stadium ovariumcarcinoom gesproken worden na een CS.

Samenvatting van de literatuur

ICON1 en ACTION

De plaats van adjuvante chemotherapie (AC) is wereldwijd nog steeds controversieel. Twee grote gerandomiseerde studies evalueerden het effect van AC na chirurgie versus geen AC maar chemotherapie

bij recidief. De ICON1 trial randomiseerde 477 patiënten met ovariumcarcinoom zonder macroscopische tumorresten na chirurgie met als enige inclusie criterium: "onzekerheid bij de behandelend arts of adjuvante chemotherapie geïndiceerd zou zijn". Verschillende platinumbevattende chemotherapie schema's waren toegestaan met een minimum van vier kuren. De ICON1 studie vond een significante sterftereductie van 9% en een verbetering van de recidiefvrije overleving van 11% in het voordeel van de AC groep (Colombo 2003¹⁵). Recent zijn de lange termijn resultaten van ICON1 met een follow-up duur van negen jaar gepresenteerd en hierbij bleek dat er geen significant verschil in overleving meer was tussen de twee groepen in de studie (Trope 2007⁵⁷). Het verschil bleef alleen bestaan voor de subgroep van slecht gedifferentieerde tumoren.

De ACTION studie includeerde 448 patiënten met Figo stadium I-IIA ovariumcarcinoom. Ook in deze studie werd gerandomiseerd tussen wel en geen AC maar, in tegenstelling tot ICON1 werd de mate van stadiëring uitgebreid geanalyseerd en betrokken in de niet geplande subgroepanalyse. In de ACTION studie werd geen overlevingsvoordeel van AC gevonden ($P=0,1$) maar de recidiefvrije overleving was wel significant beter in de AC arm (8%) (Trimbos 2003⁵⁵). In de ACTION studie bleek een derde van de patiënten compleet gestadiëerd ($N=151$) en tweederde niet ($N=297$). De patiënten in de controle arm die een complete stadiëring hadden ondergaan hadden een significant betere overleving ($p=0,03$) en recidiefvrije overleving ($p=0,04$) dan de patiënten in de controle arm zonder complete stadiëring. In de AC arm werd dit verschil niet gezien. In de niet-compleet gestadiëerde patiënten werd daarentegen wel een significant betere overleving ($p=0,009$) gevonden in het voordeel van de AC arm. In de compleet gestadiëerde patiënten werd geen voordeel van AC gezien, noch voor wat betreft overleving als ziektevrije overleving (Trimbos 2003⁵⁵). In de gecombineerde analyse van ICON1 en ACTION, waarbij het merendeel van de patiënten niet-compleet gestadiëerd was, werd een significant betere overleving (8%) en ziektevrije overleving (11%) na AC gezien (Trimbos 2003a⁵⁶).

Complete stadiëring en prognose

Aangetoond is dat complete stadiëring op zich de prognose van het vroege stadium ovariumcarcinoom gunstig beïnvloedt (Trope 2007⁵⁷). Een retrospectieve studie (Zanetta 1998⁶¹) en een gerandomiseerde klinische studie (Trimbos 2003⁵⁵) toonden aan dat de mate van stadiëring een significante onafhankelijke prognostische factor was voor de overleving en de progressie vrije overleving. Patiënten met een NCS hadden een significant slechtere overleving (Hazard Ratio (HR) 2.31, $p=.03$) en ziektevrije overleving (HR 1.82, $p=.04$) ten opzichte van de patiënten met een complete stadiëring (Trimbos 2003⁵⁵). Het fenomeen van een betere overleving na stadiëring berust waarschijnlijk op het effect van stadiummigratie.

Wel of niet AC

In de meta-analyse van vijf gerandomiseerde studies waarin adjuvante chemotherapie (AC) werd vergeleken met geen adjuvante chemotherapie (geen-AC) werd een significant verschil in mortaliteit (RR 0.74, $p=0.01$) en recidief (RR 0.70, $p=0.004$) in het voordeel van de AC gevonden (Elit 2004²⁰, Winter 2003⁶⁰, Trope 2007⁵⁷).

In de ACTION studie, waarin een deel van de patiënten een CS hadden ondergaan, werd geen verschil in overleving gevonden (HR 0.69, $p=0.10$).

In de twee grootste gerandomiseerde studies verbeterde AC de vijfjaars absolute en ziektevrije overleving van de patiënten uit de ICON1 en van de NCS patiënten van de ACTION studie (Colombo 2003¹⁵; Trimbos 2003⁵⁵), hetgeen erop wijst dat patiënten zonder CS baat hebben bij AC.

In de recent gepresenteerde negen jaar follow-up gegevens van de ICON1 studie is de overleving echter niet langer significant beter dan de overleving in de niet-AC groep (Trope 2007⁵⁷). Alleen in de groep slecht gedifferentieerde tumoren werd nog een significant verschil in overleving in het voordeel van de AC groep gevonden.

Complete stadiëring en AC

Voor de patiënten met een CS is nooit aangetoond dat AC de prognose verbetert. Subgroepanalyse van de ACTION trial liet zien dat na CS AC geen enkele verbetering van de overleving noch de progressie vrije overleving geeft ten opzichte van geen AC (Trimbos 2003⁵⁵). Bovendien is de respons in de patiënten met een recidief uit de controle groep hoger dan bij de patiënten uit de AC groep. De vijfjaars overleving na een recidief in de controle groep was 40% en in de AC groep 18% (Trimbos 2003⁵⁵). In een systematische review van alle RCT's op dit gebied werden die studies die compleet gestadiëerde patiënten hadden gerandomiseerd tussen wel en geen AC in een meta-analyse bestudeerd (Trope 2007⁵⁷). Uit deze meta-analyse kwam naar voren dat AC geen verschil maakte in overleving: HR=0.91; 95% CI 0.51-1.61. De auteurs concludeerden op dit punt: "We do not believe that AC is indicated in the majority of stage I

tumors that are adequately staged. In small and selective groups of very high risk patients, we consider the use of adjuvant CP" (Trope 2007⁵⁷).

Er is op gewezen dat de zogenaamde AC bij een groot deel van de patiënten niet adjuvant maar therapeutisch is omdat een deel van de micrometastasen gemist zijn (Winter 2003⁶⁰).

Aantal kuren

Over de optimale chemotherapie en het aantal kuren AC in geval van NCS bestaan geen doorslaggevende data. In de twee grootste gerandomiseerde studies (AC versus geen AC) werd in de AC groep gemiddeld vijf kuren Carboplatin of Cisplatin, al dan niet gecombineerd met Cyclophosphamide en Adriamycine, gegeven volgens de toen geldende standaard therapie voor het hoge stadium ovariumcarcinoom (Colombo 2003¹⁵; Trimbos 2003⁵⁵; Trimbos 2003a⁵⁶). Aangezien de rationale van AC is om een occult stadium III te behandelen, zou eenzelfde therapie als voor het hoge stadium ovarium carcinoom, te weten: zes kuren Paclitaxel Carboplatin, in de rede liggen.

In één gerandomiseerde GOG studie werden patiënten met een CS ovariumcarcinoom gerandomiseerd tussen drie en zes kuren Paclitaxel Carboplatin (Bell 2006⁵). In deze studie werd geen verschil in overleving (vijfjaars overleving 81% en 83% respectievelijk voor de drie en zes kuren en hetzelfde als van de CS patiënten in de ACTION studie) gevonden. Het sterftecijfer was het zelfde voor beide groepen (HR 1.02 p=0.94). Het recidiefcijfer is eveneens hetzelfde voor de drie en zes kuren (p=0.18). Uit deze studie mag men niet concluderen dat drie kuren even goed zijn als zes kuren AC, omdat deze patiënten een CS hadden gehad.

Late effecten van AC

Patiënten met een vroeg stadium ovariumcarcinoom hebben een relatief goede prognose met een lange overleving. In die zin is het een populatie die gevoelig is voor de late bijwerkingen van chemotherapie zoals neurotoxiciteit en met name het ontwikkelen van een tweede primaire tumor zoals leukemie. Na 15 jaar wordt het risico daarop geschat op 20% (Travis 1999⁵⁴). Bij de patiënten met een laag stadium ovariumcarcinoom met een goede prognose dient AC dan ook juist gebaseerd te zijn op een goede indicatie.

Zie voor de evidencetabel [bijlage 17](#)

Conclusies:

Het is aannemelijk dat een complete chirurgische stadiëring bij het vroeg stadium ovariumcarcinoom belangrijk is en van gunstige prognostische betekenis

Niveau 3 B Trimbos 2003⁵⁵, Trope 2007⁵⁷, Zanetta 1998⁶¹

Het is aangetoond dat in het geval van een onbekende mate van stadiëring AC resulteert in een verbeterde vijf jaars overleving en ziektevrije overleving

Niveau 1 A Elit 2004²⁰, Winter 2003⁶⁰, Trope 2007⁵⁷

Het is niet aangetoond dat AC na 10 jaar een significant betere overleving laat zien bij een ongeselecteerde patiëntengroep met onbekende mate van stadiëring. De betere overleving geldt dan nog slechts voor de groep patiënten met slecht gedifferentieerde carcinomen

Niveau 3 B Trope 2007⁵⁷

De commissie is van mening dat er geen chemotherapie schema is dat voldoende onderzocht is bij het lage stadium ovariumcarcinoom. Het ligt voor de hand om uit te gaan van het standaard schema voor het stadium III ovariumcarcinoom, te weten 6 kuren Paclitaxel Carboplatin

Niveau 4 D Commissie

Het is niet aangetoond dat AC van nut is bij het compleet gestadiëerde vroege ovariumcarcinoom en het is niet aannemelijk gemaakt dat AC een bijdrage levert aan een betere (ziektevrije) overleving in deze categorie patiënten

Niveau 3 C Trope 2007⁵⁷

Behandeling hoog stadium (IIb - IV)

Literatuurbespreking:

De behandeling van het hoog stadium ovariumcarcinoom bestaat uit de combinatie van chirurgie en chemotherapie. Primaire debulking gevolgd door chemotherapie is momenteel de standaard behandeling. De waarde van [inductiechemotherapie](#) in combinatie met interval debulking wordt thans onderzocht.

Bij het hoge stadium, stadium IIb, IIc, III, IV, zijn de belangrijkste prognostische factoren:

- De differentiatiegraad van de tumor.
- De Karnofsky-index.
- De diameter van de grootste laesie na de primaire debulkingoperatie.

De prognose en het beloop van het tubacarcinoom en het extra-ovarieel carcinoom zijn vergelijkbaar met die van het ovariumcarcinoom. De indeling en de behandeling is dan ook hetzelfde.

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

Chirurgie

Literatuurbespreking:

Chirurgie

Primaire debulking chirurgie is de standaard behandeling bij het hoge stadium ovariumcarcinoom.

Hieronder wordt verstaan het verwijderen van de adnexen, de uterus, ten minste het infracoliche deel van het omentum evenals resectie van alle macroscopische tumor. Indien een complete (macroscopisch geen zichtbare rest), dan wel optimale debulking chirurgie (alle laesies ≤ 1 cm) niet mogelijk is, wordt geprobeerd zo veel mogelijk tumor te verwijderen. Hierbij dient de morbiditeit van de ingreep steeds in het oog te worden gehouden.

- complete debulking = macroscopisch geen zichtbare rest
- optimale debulking = alle laesies ≤ 1 cm
- incomplete debulking = debulking tot resten > 1 cm

Definitie restlaesie

De grootte van de tumorrest, gedefinieerd als de maximale diameter (lengte, breedte of diepte) van de afzonderlijke tumordeposities, na de primaire debulking chirurgie en de performance status zijn de belangrijkste prognostische factoren voor de overleving en progressie vrije overleving. Hoewel tachtig procent van de ovariumtumoren respondeert op de paclitaxel/platinum chemotherapie, is de kans op een complete remissie bij patiënten met grote tumorresten en in een slechte conditie slechts 20%. Patiënten met een macroscopische resectie van alle tumorlaesies daarentegen, hebben een kans op een (pathologisch) complete remissie van 80%. De vijfjaarsoverleving van alle patiënten die met chemotherapie werden behandeld is slechts 30%. Patiënten bij wie een macroscopisch complete debulking kon worden verricht hebben een vijfjaarsoverleving van ruim 60%. Dit laatste gegeven onderstreept de verantwoordelijkheid die men op zich neemt als men een debulking operatie verricht. De operatie dient daarom door of in samenwerking met een ervaren gynaecologisch oncoloog te worden verricht.

Bij patiënten bij wie een primaire tumor debulking chirurgie een contra indicatie is, kan primair gestart worden met inductiechemotherapie gevolgd door interval debulking chirurgie na drie chemokuren.

Indien de primaire debulking niet tot een optimaal resultaat heeft geleid dient na drie chemokuren en goede respons een interval debulking te worden overwogen. Interval debulking wordt in de volgende paragraaf beschreven. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op het subhoofdstuk [Interval debulking chirurgie](#).

Interval debulking chirurgie

Literatuurbespreking:

Van de Burg toonde aan dat na suboptimale primaire cytoreductieve chirurgie, intervaldebulking tot een verlenging van de (ziektevrije)overleving leidde (Van de Burg 1995¹¹). Dit werd echter niet bevestigd door Rose (2004⁸⁹), die eveneens het effect van intervaldebulking onderzocht na suboptimale primaire chirurgie. In deze studie was echter al in eerste instantie een maximale inspanning geleverd door de gynaecologisch oncoloog om te komen tot een optimale debulking, hetgeen in de studie van Van de Burg niet altijd het geval was. De tumorresten na primaire cytoreductieve chirurgie waren dan ook kleiner in de studie van Rose, terwijl daarnaast een meer effectief, paclitaxel bevattend chemotherapieschema gegeven werd.

Chemotherapie

Literatuurbespreking:

Chemotherapie De huidige standaard chemotherapie voor het stadium FIGO IIb-IV is de combinatiechemotherapie met:

- Taxol 175 mg/m² (in een 3-uur infuus)
- Carboplatine met een AUC van 6 (kreatinineklaring berekend via de Cockcroft-Gault formule en de dosis carboplatin via de Calvert formule),
of
- Taxol 175 mg/m² (in een 3-uur infuus)
- Cisplatine 75 mg/m².

Er worden minimaal zes driewekelijkse kuren gegeven (Uitgebreidere informatie hierover kunt u vinden op [SIB op maat](#)).

Intraperitoneale chemotherapie (IP)

Het is aangetoond dat IP. chemotherapie voor patiënten met FIGO stadium III ovariumcarcinoom (schema van Armstrong) die een complete of optimale debulking hebben ondergaan, waarbij de eventueel nog aanwezige intraperitoneale restlaesies ≤1 cm tot een betere ziektevrije en overall overleving leidt ten opzichte van de op dat moment geldende standaard intraveneus. cisplatin combinatiechemotherapie. De behandeling gaat echter wel gepaard met een forse toxiciteit.

Chemotherapie bij platinum resistente tumoren.

Platinum resistente tumoren kunnen behandeld worden met topotecan, liposomaal doxorubicine, gemcitabine, oraal etoposide of wekelijks platinum combinatietherapie. Ongeveer 12% tot 15% van de patiënten zal op deze middelen reageren, terwijl rond de 30% van de patiënten stabiele ziekte heeft. De tijd tot progressie voor deze patiënten ligt tussen de 12 tot 22 weken.

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

Inductiechemotherapie met interventie chirurgie

Aanbevelingen:

Uitkomst van EORTC 55971 afwachten. Tot die tijd continueren van standaard beleid zijnde primaire cytoreductieve chirurgie gevolgd door multichemotherapie.

Literatuurbespreking:

Welke behandeling heeft de voorkeur bij gevorderde ziekte: inductiechemotherapie met interventie chirurgie of primaire debulking waarna chemotherapie?

Inleiding

Aangezien de belangrijkste evidence (EORTC 55971) onderweg is, is de search beperkt tot gerandomiseerde trials, meta-analyses en systematische reviews.

De standaardbehandeling voor vrouwen met ovariumcarcinoom is cytoreductieve chirurgie, gevolgd door multichemotherapie. Electieve interval cytoreductieve chirurgie na neoadjuvante chemotherapie kan geïndiceerd zijn in geval van een slechte algemene conditie of andere contra-indicaties voor een primaire operatie. Dit geldt des te meer in geval van aanwijzingen voor een gevorderd stadium van de ziekte (bv pleuraverdikking, ascites, omental cake e.d.) die een slechte resectabiliteit voorspellen.

Echter, gerandomiseerde studies naar deze voorspellers wel zin de eerste resultaten preliminaire evaluatie recent gepresenteerd, maar de definitieve evaluatie moet nog worden gepubliceerd. Wel heeft het geven van neoadjuvante chemotherapie in geselecteerde gevallen een kans op overleving getoond die vergelijkbaar is met die van vrouwen die op de conventionele wijze eerst een cytoreductieve operatie onderging, gevolgd door chemotherapie (Schwartz 1999⁴⁹). Van de Burg toonde aan dat na suboptimale primaire cytoreductieve chirurgie, intervaldebulking tot een verlenging van de (ziektevrije)overleving leidde (Van de Burg 1995¹¹). Dit werd echter niet bevestigd door Rose (2004⁸⁹), die eveneens het effect van intervaldebulking onderzocht na suboptimale primaire chirurgie. In deze studie was echter al in eerste instantie een maximale inspanning geleverd door een gynaecologisch oncoloog om te komen tot een optimale debulking, hetgeen in de studie van Van de Burg niet altijd het geval was. De tumorresten na primaire cytoreductieve chirurgie waren dan ook kleiner in de studie van Rose, terwijl daarnaast een meer effectief, paclitaxel bevattend chemotherapieschema gegeven werd.

De beschikbare literatuur werd geëvalueerd met de vraag of er aanwijzingen zijn dat neoadjuvante chemotherapie vergelijkbare of betere overleving biedt dan de standaardbehandeling.

Samenvatting van de literatuur

Er is één Cochrane review (Morrison J 2007³⁷) waarin 48 artikelen zijn verkregen, waarvan slechts één met een gerandomiseerde opzet, echter met te kleine aantallen om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden. In een systematisch review van Bristow (Gynecol Oncol 2007) worden 26 studies opgenomen tussen 1989 en 2006, echter de selectie bevat opnieuw geen gerandomiseerde studies. De conclusie van de auteurs is dat "maximale cytoreductieve chirurgie de standaard behandeling is voor het merendeel van de patiënten met primair ovariumcarcinoom, ook met verdenking op een gevorderd stadium van ziekte. Neoadjuvante chemotherapie blijft een goed alternatief voor een beperkt aantal patiënten met verdenking op irresectabiliteit. Echter, beschikbare data tot nu toe suggereren een betere overleving voor patiënten die up-front geopereerd worden in vergelijking met patiënten die initieel chemotherapie krijgen. In een analyse een jaar daarvoor waarin 21 studies zijn opgenomen, (Bristow 2006⁹) worden grotendeels dezelfde studies geanalyseerd maar met een andere vraagstelling: wat is de overall survival in geval van neoadjuvante chemotherapie en wat zijn de prognostische variabelen voor overleving in geval van neoadjuvante chemotherapie. Conclusies: er is een hogere overlevingskans in geval van optimale intervaldebulking, in de meer recente studies. Overlevingskansen waren lager in de studies die meer stadium IV patiënten hadden en nam af met een toenemend aantal gegeven preoperatieve kuren. (ofwel een langer uitstel van de cytoreductieve chirurgie.

(Zie voor de evidencetabel [bijlage 19](#))

Conclusies:

Er zijn tot op heden geen gerandomiseerde studies gepubliceerd waardoor de uitgangsvraag niet kan worden beantwoord. Op grond van beschikbare gegevens kan geen uitspraak gedaan worden of een ander beleid dan de standaard (primair cytoreductieve chirurgie gevolgd door combinatiechemotherapie) leidt tot een betere overleving, een betere ziektevrije overleving en/of minder morbiditeit. De eerste preliminaire resultaten van de grote gerandomiseerde studie (EORTC 55971; A randomised phase III study comparing upfront debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy in patients with stage IIIc or IV epithelial ovarian carcinoma) zijn recent gepresenteerd. Echter tot dat de definitieve evaluatie is gepubliceerd bestaat er geen reden af te wijken van het standaard beleid, tenzij er een contra-indicatie is voor primaire chirurgie.

Er zijn geen aanwijzingen dat een ander beleid dan het standaard beleid leidt tot betere (ziektevrije) overleving.

Niveau 4 D Commissie

Overwegingen:

Inmiddels is de eerste grote (ruim 700 patiënten geïncludeerd) gerandomiseerde studie naar deze

vraagstelling (EORTC 55971, A randomised phase III study comparing upfront debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy in patients with stage IIIc or IV epithelial ovarian carcinoma) afgerond en zijn de eerste data gepresenteerd tijdens het wereldcongres gynaecologische oncologie (IGCS Bangkok 2008).). Er bleek geen verschil in overleving en ziektevrije overleving te bestaan tussen beide groepen. De operatieduur was korter en de postoperatieve complicaties waren geringer bij de patiënten die eerst chemotherapie kregen. In de multivariate analyse was de complete resectie van alle macroscopische tumor de belangrijkste prognostische factor voor overleving.

Voordat echter besloten kan worden neoadjuvante chemotherapie tot een standaard behandeling van het stadium IIIc en IV ovariumcarcinoom te verheffen, dient de peer-reviewed publicatie beoordeeld te worden.

Intraperitoneale chemotherapie

Aanbevelingen:

Het is aangetoond dat de toevoeging van intraperitoneale (i.p.) chemotherapie aan intraveneuze chemotherapie voor patiënten met een FIGO stadium III ovariumcarcinoom die een complete of optimale primaire debulking hebben ondergaan, waarbij de eventueel nog aanwezige intraperitoneale restlaesies <1 cm zijn tot een betere ziektevrije en overall overleving leidt. De behandeling gaat echter wel gepaard met een forse toxiciteit.

Men dient terughoudend te zijn met i.p. chemotherapie indien er een verhoogd risico op naadlekkage is zoals bijvoorbeeld na dikke darmchirurgie.

Het is aannemelijk om het schema dat door Armstrong (2006²) gebruikt wordt te adviseren, op basis van de grootste winst in overleving.

Er zijn aanwijzingen dat met een single lumen bard, een niet gefenestreeerde 9,6 F katheter minder katheterobstructies worden gezien.

Het is de mening van de commissie dat deze behandeling een bepaalde expertise vereist zodat geadviseerd wordt om deze plaats te laten vinden in die centra die hier ervaring in hebben opgebouwd. Tevens dienen de gegevens van alle patiënten die met IP chemotherapie behandeld worden geregistreerd te worden teneinde een beeld te krijgen van de complicaties.

Voor achtergrondinformatie omtrent schema en bijwerkingen van carboplatin/ taxol zie [SIB op maat](#)

Voor achtergrondinformatie omtrent schema en bijwerkingen van cisplatin/ taxol zie [SIB op maat](#)

Literatuurbespreking:

Leidt intraperitoneale chemotherapie bij de behandeling van gevorderd ovariumcarcinoom tot een verbeterde prognose?

Inleiding

De standaard behandeling bij het stadium II-IV ovarium carcinoom bestaat uit een combinatie van chirurgie waarbij zoveel mogelijk ziekte wordt verwijderd en minstens zes kuren chemotherapie waarbij een combinatie van carboplatin en taxol wordt gegeven. De chemotherapie wordt in principe intraveneus (i.v.) toegediend. In een aantal gerandomiseerde studies werd de waarde onderzocht van een combinatie van i.v. en intraperitoneale (i.p.) chemotherapie na primaire debulking chirurgie. Het is de vraag of dit een verbetering voor de ziektevrije overleving oplevert en of de bijwerkingen van deze toediening opwegen tegen de voordelen.

Samenvatting van de literatuur

In totaal zijn er in 2007 vier meta-analyses van voldoende kwaliteit gepubliceerd die het effect van i.p. chemotherapie op de ziektevrije overleving en overleving hebben beschreven (Elit 2007²¹, Jaaback 2007³⁰, Hess 2007²⁹, Fung Kee 2007²³). In elk van deze meta-analyses zijn tussen de zes en acht gerandomiseerde gecontroleerde studies beoordeeld, met in totaal tussen de 1716 en 1826 patiënten. De analyses werden allen verricht op het niveau van de studies en niet op individueel patiëntniveau. In de meeste gerandomiseerde studies werden alleen patiënten met FIGO stadium III geïncludeerd, enkele

studies vermeldden daarnaast ook inclusie van patiënten met FIGO stadium II en IV. Ook de mate waarin resttumor aanwezig kon zijn na primaire debulking varieerde, van kleiner of gelijk aan 1 cm tot groter dan 2 cm, waarbij de meeste patiënten in de meta-analyses tumorresten kleiner of gelijk aan 1 cm hadden. Elk van deze meta-analyses toonde een significante verbetering van de ziektevrije overleving en overleving aan door de i.p. toediening van chemotherapie. In de grootste gerandomiseerde studies leidde i.p. toediening tot een verbetering van de overleving met 8, 11 en 16 maanden, (Alberts 1996³¹, Markman 2001³⁵, Armstrong 2006²), i.p. chemotherapie resulteerde in meer complicaties en bijwerkingen van de behandeling, waarbij met name beenmergtoxiciteit, gastrointestinale klachten, buikpijn en kathetergerelateerde complicaties optraden (Jaaback 2007³⁰). In één studie werd ook de Kwaliteit van Leven gemeten. Deze was verminderd gedurende de i.p. chemotherapie t.o.v. alleen i.v. chemotherapie, maar dit verschil was 1 jaar na beëindigen van de chemotherapie verdwenen (Armstrong 2006²).

(Voor de evidencetabel zie [bijlage 18](#))

Conclusies:

Het is aangetoond dat het combineren van i.v. en i.p. chemotherapie tot een betere ziektevrije overleving en totale overleving leidt bij patiënten met een hoog stadium ovarium carcinoom.

Dit geldt in elk geval voor de patiënten met een FIGO stadium III ovariumcarcinoom die een complete of optimale (resten \leq 1cm) debulking hebben ondergaan middels primaire chirurgie, waarbij de behandeling aansluitend aan de chirurgie werd gestart. In hoeverre patiënten met een FIGO stadium II of IV en patiënten met tumorresten $>$ 1cm van deze behandeling profiteren is minder duidelijk aangezien hier minder patiënten met dit stadium werden behandeld.

De behandeling gaat echter wel gepaard met een forse toxiciteit.

De i.p. schema's waarbij de overlevingswinst het grootst was bevatten zowel cisplatin als paclitaxel. Het is onvoldoende bekend wat het optimale aantal kuren is en wat het optimale schema is aangezien de onderlinge IP schema's niet met elkaar zijn vergeleken.

Niveau 1 A Elit 2007²¹, Jaaback 2007³⁰, Hess 2007²⁹, Fung Kee 2007²³, Alberts 1996³¹, Markman 2001³⁵, Armstrong 2006²

Overwegingen:

Het is de vraag of de bovenstaande vragen die nog niet beantwoord zijn in de gerandomiseerde studies voldoende redenen zijn om tot een negatief advies te komen wat betreft de i.p. chemotherapie. Alternatief is dat er een advies geformuleerd wordt waarbij een kader geschapen wordt waarbinnen het toedienen van i.p. chemotherapie gerechtvaardigd lijkt.

Follow-up

Literatuurbespreking:

Controlefrequentie:

- Eerste en tweede jaar: controle elke drie maanden.
- Derde jaar: controle elke vier maanden.
- Vierde en vijfde jaar: controle elke zes maanden.
- Meer dan vijf jaar: controle één keer per jaar.

Omdat patiënten die behandeld zijn met chemotherapie zeer frequent gecontroleerd zijn kan het psychisch moeilijk zijn om direct na het stoppen van de therapie drie maanden weg te blijven. Het is te overwegen deze patiënten de eerste keer na zes weken te controleren.

De follow-up zal in de regel alternerend plaats vinden bij de gynaecoloog en de medisch oncoloog. Daardoor wordt een zekere continuïteit geboden met een multidisciplinaire benadering.

Er is geen reden HST (hormonale substitutie therapie) aan de patiënten te onthouden. Hier kan al na de primaire operatie mee gestart worden.

Bij de controle wordt een algemeen lichamelijk en gynaecologisch onderzoek verricht en kan serum CA 125 worden bepaald. Op indicatie (bij verhoogt CA 125, of klachten) wordt het onderzoek aangevuld met beeldvormende diagnostiek zoals CT-scan en/of echografie. Indien echter het recidief niet met beeldvorming noch met lichamelijk onderzoek kan worden aangetoond, is de internationale consensus af te wachten en patiënten alleen te behandelen als bij een stijging van het serum CA 125 het recidief klinisch kan worden aangetoond. Omdat tot op heden niet is aangetoond dat behandelen alleen op basis van een verhoogd CA125 voordelen biedt, kan men ervoor kiezen bij patiënten met een klinisch complete respons het CA125 alleen te bepalen bij klachten of een verdenking van een recidief.

De waarde van de [CA 125 bepaling](#) in de follow up wordt momenteel in een internationale gerandomiseerde studie onderzocht. Deze wordt in het volgende subhoofdstuk verder besproken. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op het subhoofdstuk.

Bepaling CA 125

Aanbevelingen:

Het wordt niet aanbevolen om te behandelen op basis van een stijgende serum CA125 waarde bij een asymptomatische patiënt.

Literatuurbespreking:

Leidt vroegtijdige (en op dat moment asymptomatische) opsporing van een ontwikkeld recidief ovariumcarcinoom met behulp van bepaling CA 125 tot een uiteindelijke verlengde overleving en wat is hiervan de invloed op het welzijn (kwaliteit van leven) van een patiënt?

Selectiecriteria literatuur

In totaal leverde de zoekvraag 16 artikelen (zie [bijlage 21](#)) op die geen van allen data lieten zien die een antwoord op bovengenoemde vraag mogelijk maakt. In een aantal van de artikelen wordt wel een uitspraak gedaan over de behandeling van asymptomatische patiënten met een gestegen CA125 die dan gebaseerd is op 'circumstantial evidence'.

Concluderend is er thans in de beschikbare literatuur geen enkel bewijs dat het starten van een behandeling bij een asymptomatische patiënt met een stijgende CA125 serumwaarde na eerdere primaire behandeling voor epitheliaal ovarium carcinoom (EOC) de uiteindelijke prognose en/of de kwaliteit van leven positief beïnvloed. Er is in de literatuur ook geen enkele trial beschreven die deze wetenschappelijk vraag bestudeert. Momenteel loopt er een grote multicentered studie van de EORTC en de UK Medical Research Council (OVO5/5595) die bovengenoemde vraagstelling als onderwerp van studie heeft. De resultaten van deze trial worden in de loop van 2009 verwacht.

Inleiding

De CA125 serumwaarde is initieel verhoogd bij 80 tot 90% van alle patiënten met EOC. Deze waarde is afhankelijk van het FIGO stadium waarbij patiënten met een stadium I slechts in 50% van de gevallen een verhoogde waarde laten zien (Jacobs, Human Repr 1989). Op grond van deze lage sensitiviteit wordt CA125 buiten studieverband dan ook niet gebruikt voor screening van asymptomatische vrouwen. CA125 heeft zijn waarde wel bewezen als monitor van de primaire behandeling waarbij vele studies hebben aangetoond dat de CA125 serumwaarde een fraaie afspiegeling laat zien van het ziektebeloop (Tuxen 2002⁹⁰).

In de meeste centra wereldwijd wordt CA125 ook gebruikt in het kader van de follow up. Het doel van deze toepassing is de preklinische detectie van progressie van ziekte of van het recidief. Meerdere publicaties hebben daarbij laten zien dat CA125 in staat is het recidief één tot 15 maanden eerder op te sporen met een gemiddelde lead-time van drie tot vier maanden. Een stijging van de CA125 serumwaarde tot meer dan twee maal de bovengrens van normaal was voorspellend voor recidief met een sensitiviteit van 84% en een vals positieve waarde van minder dan 2% (Rustin Ann Oncol 1996).

Bij de primaire behandeling van kanker wordt in het algemeen benadrukt dat vroege diagnose en dus vroege interventie nuttig is en een positieve invloed heeft op de uiteindelijke prognose. In geval van recidief ovariumcarcinoom hebben we echter te maken met een andere situatie waarbij de behandeling over het algemeen niet meer als curatief wordt gezien. Behandeling wordt in deze situatie gezien als een vorm van palliatie waarbij vermindering van klachten een centrale rol speelt naast potentiële verlenging van overleving.

Behandeling van asymptomatische patiënten op basis van een stijgende CA125 waarde heeft naast een ongefundeerde geruststelling van de patiënt als potentieel voordeel een betere prognose. Dit laatste is echter nooit bewezen. Deze behandeling heeft echter zeker een aantal nadelen zoals een verkorting van het ziektevrije interval en inductie van de met de behandeling gepaard gaande toxiciteit. p basis van een stijgende CA125 waarde en als een vorm van palliatie emeen niet meer als curatief van 2%. van studie heeft.

Samenvatting van de literatuur

Er is in de literatuur geen studie die antwoord geeft op bovengenoemde vraag. Zie voor de evidencetabel [bijlage 21](#).

Conclusies:

De commissie is van mening dat zolang er geen wetenschappelijk bewijs is voor het nut van de behandeling van een asymptomatische patiënt met een stijgende serum CA125 waarde er een expectatief beleid gevoerd zou moeten worden totdat de patiënte klachten ontwikkeld of een klinisch recidief wordt aangetoond en de verwachting bestaat dat deze klachten zullen verminderen of de prognose zal verbeteren met het starten van een behandeling.

Niveau 4 D Commissie

Recidief

Literatuurbespreking:

De standaard behandeling van recidief ovariumcarcinoom bestaat uit chemotherapie. In individuele gevallen kan chirurgie en/ of radiotherapie ook deel uitmaken van het behandeltraject.

Met patiënt dient besproken te worden dat dit een palliatieve behandeling is maar met mogelijkheden van response, verlenging van de overleving en de progressie vrije en symptoom vrije overleving. De kans op response t.o.v. de te verwachte bijwerkingen dienen besproken te worden en de eventuele optie van interventie chirurgie bij de platina gevoelige tumoren.

Chemotherapie

Patiënten met een **therapie vrij interval van meer dan een jaar**, (platinum gevoelige patiënten) responderen goed op herhaalde behandeling met een platinum bevattende combinatie chemotherapie. Bij deze patiënten is de herhaalde behandeling met een taxol en platinum combinatie de eerste keus.

Patiënten met een **platinum vrij interval van 6-12 maanden** worden eveneens als platinum gevoelig beschouwd. Zij kunnen eveneens opnieuw responderen op een taxol platinum bevattend chemotherapie. Patiënten met een tumor recidief **binnen 6 maanden na de laatste platinum** bevattende chemotherapie (platinum resistente) of progressie tijdens de behandeling met platinum, (platinum refractaire patiënten), hebben een slechte prognose. Een alternatief is een behandeling met monotherapie o.a. liposomaal doxorubicine, topotecan, gemcitabine, oraal etoposide of wekelijks platinum-combinatietherapie.

Chirurgie

De plaats van chirurgie bij het recidief ovariumcarcinoom staat al lang ter discussie. Er zijn geen gerandomiseerde studies. Hernieuwde maximale cytoreductieve chirurgie vooraf aan chemotherapie leidt alleen tot een significant verlengde overleving wanneer de procedure resulteert in een optimale, en liefst complete (macroscopisch geen rest) [debulking](#).

Het percentage patiënten met een recidief ovariumcarcinoom waarbij opnieuw een optimale of complete debulking kan worden verkregen varieert van 13 tot 86%. Hernieuwde chirurgie dient alleen overwogen te worden indien aan onderstaande criteria wordt voldaan:

- klinisch complete remissie na initiële therapie
- ziekte-vrij interval \geq 6 maanden
- inschatting dat (opnieuw) een optimale debulking kan worden verkregen.

Voor evidencebased informatie over dit onderwerp klikt u in de linkerkolom op het subhoofdstuk [cytoreductieve chirurgie](#).

Radiotherapie

Radiotherapie heeft een beperkte rol bij de behandeling van ovariumcarcinoom. Radiotherapie kan echter in de palliatieve fase een belangrijke rol spelen bij de vermindering van klachten van de primaire tumor of metastasen.

Indicaties voor radiotherapie:

- Symptomatische metastasen, bijv.:
 - ◆ Botmetastasen
 - ◆ Supraclaviculaire of inguinale kliermetastasen
 - ◆ Hersenmetastasen
 - ◆ Bekkenlocalisaties, bijv. bij klachten van compressie zenuwplexus, bloeding, pijn, of stuwung.

Cytoreductieve chirurgie

Aanbevelingen:

Hernieuwde debulkingchirurgie voorafgaande aan chemotherapie kan bij patiënten met een recidief ovariumcarcinoom overwogen te worden indien aan onderstaande criteria wordt voldaan:

- klinisch complete remissie na initiële therapie
- ziektevrij interval >6 maanden
- inschatting dat (opnieuw) een optimale debulking kan worden verkregen (goede performance status, initieel complete debulking dan wel vroeg stadium ovariumcarcinoom, <500 mL ascites cq geen aanwijzingen voor een peritonitis carcinomatosa, beperkt aantal tumorlocalisaties).

Literatuurbespreking:

Leidt cytoreductieve chirurgie bij recidief ovariumcarcinoom tot een verbeterde prognose? Zo ja, onder welke voorwaarde?

Selectiecriteria literatuur

Aan de hand van het abstract dan wel het gehele artikel werd een selectie gemaakt van de relevante artikelen. Geselecteerd werden de systematic reviews (SR) en originele studies bij epitheliaal ovariumcarcinoom (EOC) patiënten met recidief welke verschenen na de inclusie datum van de SR's. Niet meegenomen zijn artikelen die specifiek één bepaalde ingreep (bv miltexcisie) hebben bestudeerd, waar de combinatie met intraperitoneale hyperthermie werd onderzocht, of waarbij de chirurgische intentie anders was dan het bereiken van een zo maximaal mogelijke cytoreductie.

Samenvatting van de literatuur

Er zijn vele studies verricht naar de waarde van cytoreductieve chirurgie bij het recidief EOC, echter geen enkele randomised controlled trial (RCT) of anderszins goed gecontroleerde studies van voldoende grootte. Bij slechts twee studies is er sprake van prospectief vergaarde data. Bij alle studies speelt selectiebias dus een rol. De duur van het ziektevrije interval varieert in de diverse studies van 0 tot >12 maanden. Behalve FIGO-stadium III, zijn in de meerderheid van studies ook patiënten met een FIGO I-II alsmede FIGO IV geïnccludeerd.

Alle studies vergelijken binnen de groep geopereerde patiënten, de patiënten bij wie een optimale debulking wordt bereikt met de patiënten waarbij het resultaat van de debulking niet optimaal is. De in de studies gehanteerde definitie van een optimale debulking varieert van compleet (macroscopisch geen tumorrest) tot resten < 2 cm. In drie studies wordt ook melding gemaakt van een patiëntengroep bij wie alleen chemotherapie werd toegepast als therapie van het recidief, echter de aantallen zijn klein en de selectie van patiënten wordt niet beschreven (Vaccarello 1995⁹⁹; Jin 2006³¹; Matsumoto 2006³⁶).

Informatie over tweedelijns chemotherapie ontbreekt in de meeste studies evenals het uitvoeren van een interventiedebulking na tweedelijns inductie chemotherapie.

In de literatuur zijn drie systematic reviews gepubliceerd (Bristow 1996⁷; Munkarah 2004³⁹; Harter 2005²⁷) welke dus alleen zijn gebaseerd op bovengenoemde retrospectieve of prospectieve cohortstudies.

Dientengevolge blijft de "level of evidence" beperkt tot het niveau C.

Alle artikelen zijn samengevat in de evidencetabel (zie [bijlage 20](#)). Tabel 2 (zie [bijlage 22](#)) toont het in de diverse studies vermelde percentage "adequate debulking" met bijbehorend resultaat (overleving). Nagenoeg alle studies vinden weliswaar een significante toename in duur van overleving wanneer een complete debulking kan worden bewerkstelligd bij patiënten met een recidief EOC in vergelijking met de groep patiënten bij wie geen complete debulking bereikt wordt, echter de mediane overlevingsduur varieert sterk per studie (bij complete debulking 19 - 100 maanden). De meeste studies waarbij optimale debulking wordt gedefinieerd als een beperkte rest (variërend van <0,5cm - <2 cm) tonen ook een significante toename in overleving wanneer dit resultaat wordt bereikt, echter de winst is minder overtuigend en minder unaniem.

Enkele studies beschrijven preoperatief beschikbare parameters die zijn geassocieerd met een complete debulking. Tabel 3 (zie [bijlage 23](#)) toont per studie de significante parameters, verkregen op basis van een uiteindelijk multivariabele analyse. Alleen de studie van Harter (²⁸) heeft de significante parameters (goede performance status, en initieel complete debulking dan wel vroeg stadium ovariumcarcinoom, <500 mL ascites) verwerkt in een predictieve score. Dit leidde in deze studie tot een positief voorspellende waarde van 79% wanneer patiënte voldeed alle drie de criteria, echter met een negatief voorspellende waarde van slechts 58% (sensitiviteit 35%, specificiteit 91%).

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat voor een geselecteerde groep van patiënten met recidief ovariumcarcinoom, hernieuwde maximale cytoreductieve chirurgie vooraf aan chemotherapie resulteert in een significant verlengde overleving

Niveau 3 C Vaccarello 1995⁹⁹; Jin 2006³¹; Matsumoto 2006³⁶; Bristow 1996⁷; Munkarah 2004³⁹; Harter 2005²⁷

Pre-operatieve parameters die lijken te zijn geassocieerd met een complete debulking zijn:

- goede performance status
- initieel complete debulking dan wel vroeg stadium ovariumcarcinoom
- <500 mL ascites cq geen aanwijzingen voor een peritonitis carcinomatosa
- Beperkt aantal tumorlocalisaties

Niveau 3 C Cho 2006⁸⁵, Eisenkop 1995⁹⁸, Gronlund 2005²⁵, Harter 2005²⁷, Harter 2006²⁸, Pfisterer 2005⁴², Zang 2000⁶²

Overwegingen:

Alhoewel slechts gebaseerd op retrospectieve data, kan gesteld worden dat hernieuwde maximale cytoreductieve chirurgie bij een recidief ovariumcarcinoom leidt tot een significant verlengde overleving wanneer de procedure resulteert in een optimale, en liefst complete (macroscopisch geen rest) debulking in vergelijking met patiënten bij wie optimale debulking niet haalbaar blijkt te zijn. Omdat in de meeste studies een vergelijking met patiënten met alleen chemotherapie ontbreekt kan geen uitspraak gedaan worden over het eventuele effect van een niet optimale debulking.

Het percentage patiënten met een recidief ovariumcarcinoom waarbij (opnieuw) een optimale of complete debulking kan worden verkregen, varieert in de diverse publicaties van 13 tot 86% en is mede afhankelijk van de gehanteerde inclusiecriteria in deze studies. Daarnaast speelt uiteraard ook de expertise van de operateur(s) een rol.

Verpleegkundige en ondersteunende zorg

Literatuurbespreking:

Inschakelen van psychosociale hulpverlener (oncologisch of sociaal verpleegkundige, maatschappelijk werker, seksuoloog of psycholoog) kan zinvol of zelfs aangewezen zijn. Er zijn in de literatuur beperkte aanwijzingen dat structurele begeleiding leidt tot een verbetering van de kwaliteit van leven. De literatuur is hier echter niet eenduidig in, zoals beschreven in het evidencebased gedeelte van de richtlijn: [waarde structurele begeleiding](#). Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk. Ook dieetmaatregelen in het algemeen en adequate [peri-operatieve voeding](#) in het bijzonder kunnen een bijdrage leveren aan de kwaliteit van leven. Wijs de patienten ook op de mogelijkheid van lotgenotencontact en de patienten vereniging stichting [Olijf](#).

Waarde structurele begeleiding

Aanbevelingen:

De commissie is van mening dat zorg en behandeling gericht op psychosociale klachten zoals angst, depressie misselijkheid en braken een bijdrage kan leveren aan de kwaliteit van leven van de patienten. Het verdient aanbeveling om tijdens de behandeling van het ovariumcarcinoom de patienten op de hoogte te stellen van de mogelijkheid tot psychosociale zorg. De commissie is dan ook van mening dat het aanbeveling verdient om tijdens de behandeling van het ovariumcarcinoom psychosociale begeleiding, indien gewenst, uit te laten voeren door een verpleegkundig specialist oncologie, psycholoog of een geestelijk verzorger.

Literatuurbespreking:

Leidt structurele begeleiding door een gespecialiseerd psychosociale hulpverlener (seksuoloog, maatschappelijk werker, psycholoog, verpleegkundig specialist oncologie, diëtist, geestelijk verzorger) tot een verbeterde kwaliteit van leven bij patienten tijdens en na de behandeling?

Inleiding

De diagnose kanker en de behandeling heeft niet alleen gevolgen voor het lichamelijk functioneren. Psychische problemen kunnen zich op verschillende momenten tijdens de ziekte meer of minder voordoen. Vrouwen die worden geconfronteerd met ovariumcarcinoom zijn vaak al in een verder gevorderd stadium van de ziekte. Op het moment dat de diagnose pas bekend is kunnen gevoelens van angst, depressie en hevige emoties op de voorgrond komen te staan. Lichamelijke problemen treden vooral in sterke mate op tijdens behandeling, zoals tijdens de behandeling met chemotherapie en in de terminale fase van de ziekte (Haes de 2001⁹¹). Er zijn aanwijzingen dat kanker gepaard gaat met een verminderde kwaliteit van leven bij diagnosestelling en tijdens de behandeling, maar dat er daarna weinig verslechtering wordt gerapporteerd (Edlinger 1998⁹²). Een verklaring hiervoor is het fenomeen "response-shift", dat wil zeggen dat patienten hun referentiekader van 'goede' kwaliteit van leven bijstellen. Onderzoek naar kwaliteit van leven specifiek bij vrouwen met ovariumcarcinoom laat zien dat 33 % van de patienten last heeft van angst en depressie (Kornblith 1995⁹³). Terwijl een verminderde fysieke conditie vaak invloed heeft op het psychische welzijn.

Veel studies over kanker maken gebruik van ziektespecifieke meetinstrumenten. Binnen de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) is de EORTC-QLQ-C30 ontwikkeld. Naast dit kwaliteit-van-leven meetinstrument zijn er modules ontworpen voor verschillende typen kanker zoals de EORTC OV28 (EORTC 2007) die specifiek is voor ovariumcarcinoom. In de onderzochte literatuur wordt weinig melding gemaakt van deze meetinstrumenten.

Er zijn geen studies die het effect van interventies hebben geanalyseerd voor alleen ovariumcarcinoom patienten. Er zijn verschillende studies gedaan naar de effecten van psychosociale interventies bij borstkankerpatienten en bij heterogene groepen kankerpatienten. Deze studies betreffen vooral interventies gericht op symptoommanagement.

De uitkomstmaten variëren per onderzoek en betreffen:

1. Kwaliteit van Leven
2. Angst

3. Depressie
4. Stemming
5. Misselijkheid en braken
6. Pijn
7. Coping
8. Kennis

Samenvatting van de literatuur

Arving (2007⁹⁴) deed een randomized controlled trial bij borstkanker patiënten. Uitgangsvragen: Zijn er verschillen in kwaliteit van leven, angst, depressie en posttraumatische stress tussen patiënten die begeleid worden door een verpleegkundige of psycholoog en patiënten die standaard zorg krijgen en zijn er verschillen wat betreft het gebruik van algemeen verkrijgbare psychosociale zorg?

Resultaten: De interventiegroepen verbeterden meer dan de controlegroep met betrekking tot slapen en financiële zorgen. Patiënten in de interventiegroepen hadden minder last van indringende gedachten. De interventiegroepen deden minder vaak een beroep op andere psychosociale hulpverlening. Borstkanker patiënten lijken behoefte te hebben aan psychosociale ondersteuning. Begeleiding door een getrainde oncologieverpleegkundige of psycholoog zou in deze behoefte kunnen voorzien. Over het algemeen zijn de effecten van begeleiding beperkt.

Beperkingen studie: voor inclusie geen screening op psychische problemen, onvoldoende power, niet goed gerandomiseerd. Patiënten uit controle groep ontvingen gedeeltelijk ook ondersteunende zorg, hierdoor ontstaat verwarring over de resultaten.

Onderzoek kwalificatie B

Conclusie: Beperkte effecten van de interventie.

Devine (1995⁹⁵) heeft een meta-analyse uitgevoerd met als doel stabiele en interpreteerbare voorspellingen van effecten van psychosociale hulpverlening aan kanker patiënten te verzamelen. De onderzoeken (n=116) beschrijven de effecten van psychosociale zorg aan volwassen patiënten met kanker. De interventies zijn gericht op psychisch en lichamelijk welbevinden en kennis. Afhankelijke variabelen zijn: angst, depressie, stemming, misselijkheid, braken, pijn en kennis.

In de studies zijn diverse interventies, (psycho) educatie, counseling, (cognitieve) gedragstherapie, ontspanningsoefeningen, hypnotherapie, imaginaire stimulatie, hetzij als mono therapie hetzij gecombineerd, vergeleken met standaardzorg. De effecten van verschillende vormen psycho-educatie lijken een positief effect te geven op angst en depressie. Misselijkheid en braken bij chemotherapie zouden verminderen door ontspanningsoefeningen al dan niet gecombineerd met imaginaire stimulatie en systematische desensitisatie. Positieve effecten zijn vaker waargenomen bij kuren 4/ 5 dan bij de eerste cycli. Over het algemeen is niet gekeken naar de kwaliteit van leven.

Onderzoek kwalificatie A2

Conclusie: er zijn aanwijzingen dat psychosociale hulpverlening een positief effect heeft op angst, depressie, stemming, misselijkheid en braken, pijn en kennis.

Maughan (2001⁹⁵) beschrijft een randomized controlled trial. De onderzoekspopulatie: vrouwen (n=36) die op de wachtlijst staan voor radicale bekkenchirurgie bij gynaecologische kanker. Doel van de studie is:

- Inzicht te krijgen in aanpassing van patiënten na een grote operatie in het kleine bekken op psychische, sociale en seksuele aspecten.
- Te onderzoeken wat de invloed van een interventie door een verpleegkundig specialist is op psychisch, sociaal en seksueel "herstel" na gynaecologische kanker.
- De beleving van vrouwen die zijn geconfronteerd met gynaecologische kanker te kennen
Vrouwen in de interventiegroep worden begeleid door een verpleegkundig specialist, de vorm waarin de begeleiding is gegeven wordt niet nader omschreven.

Resultaten: in de interventie groep is een positief effect met betrekking tot emotioneel, cognitief en sociaal functioneren en een beter seksueel functioneren. De verschillen zijn echter niet statistisch significant. De global health status verbeterde wel statistisch significant evenals een sneller herstel van de seksuele activiteiten en er zijn minder slaapstoornissen. Beperkingen van de studie: steekproef is klein, er is vooral gekeken naar de gevolgen voor de seksualiteit. De onderzoeker voerde de interventie uit.

Onderzoek kwalificatie B

Conclusie: Er zijn geen significante verschillen tussen beide groepen maar er zijn aanwijzingen dat begeleiding door een gespecialiseerde verpleegkundige effectief is voor een positief effect m.b.t. emotioneel, cognitief en seksueel functioneren.

Uitterhoeve (2004⁹⁷) heeft een review vericht op 'De effectiviteit van psychosociale interventies bij patiënten met een gevorderd stadium van kanker op de kwaliteit van leven'. In dit review worden dertien gerandomiseerde klinische trials beschreven waarvan in acht studies alleen vrouwen betrokken waren. Uit analyse van de resultaten van de trials blijkt er in dat in bijna alle gevallen (n=12) sprake is van een positief effect van psychosociale interventies op één of meerdere aspecten van de kwaliteit van leven. Dit betreft afname van angst, depressie en gevoelens van bedroefdheid.

Onderzoek kwalificatie A2

Conclusie: er zijn aanwijzingen dat cognitieve gedragstherapie een positief effect kan hebben op de kwaliteit van leven van patiënten met kanker in een gevorderd stadium, vooral op het gebied van emotioneel functioneren.

Voor de evidencetabel zie [bijlage 24](#).

Conclusies:

Structurele begeleiding door een gespecialiseerde psychosociale hulpverlener is niet onderzocht voor ovariumpatiënten.

De vraag of structurele begeleiding door een gespecialiseerde psychosociale hulpverlener (seksuoloog, maatschappelijk werker, psycholoog, verpleegkundig specialist oncologie, geestelijk verzorger) leidt tot een verbeterde kwaliteit van leven bij patiënten tijdens en na de behandeling kan op grond van de literatuur niet duidelijk worden beantwoord.

Er zijn wel aanwijzingen dat structurele begeleiding tot een verbeterde kwaliteit van leven bij patiënten met kanker kan leiden. Dit geldt in het bijzonder voor de rol van de psycholoog, de verpleegkundig specialist en de geestelijk verzorger. Er zijn geen studies gevonden waarin de rol van de seksuoloog en de maatschappelijk werker zijn beschreven.

Wat betreft de generaliseerbaarheid van de onderzoeksresultaten kan verondersteld worden dat effecten van interventies die bijwerkingen van chemotherapie betreffen ook positief zullen zijn bij patiënten met ovariumcarcinoom. De resultaten m.b.t. angst en depressie die vooral bij borstkankerpatiënten en bij kankerpatiënten in een verder gevorderd stadium van kanker zijn aangetoond zijn, voor zover ze effectief zijn, mogelijk ook effectief bij ovariumcarcinoom patiënten.

Gezien het feit dat de gebruikte onderzoeksresultaten niet specifiek betrekking hebben op de doelgroep, moet het niveau van de bewijskracht geschat worden op niveau 4.

Effecten van interventies

Angst en depressie

De commissie is van mening dat angst kan verminderen door ontspanningsoefeningen als monobehandeling of gecombineerd met geleide fantasie oefeningen.

Psychoeducatie gericht op het verminderen van depressie kan zinvol zijn

Niveau 4 D Commissie A2 Devine 1995⁹⁵, B Arving 2007⁹⁴, A2 Uitterhoeve 2004⁹⁷

Misselijkheid en braken

De commissie is van mening dat misselijkheid en braken als bijwerking van de behandeling met chemotherapie, kunnen verminderen door verschillende vormen van behandeling zoals ontspanningsoefeningen, systematische desensitisatie en geleide fantasie oefeningen (Devine 1995) ter aanvulling van de toepassing van de gebruikelijke anti-emetica. Deze interventies lijken meer effectief te zijn in latere kuurcycli. Vooral ten aanzien van misselijkheid zijn betere effecten van interventies gezien in kuren 4 en 5. Er kan niet worden vastgesteld welke van de verschillende interventies het meest effectief is. Er is niet duidelijk naar voren gekomen welke discipline deze interventies het beste kan toepassen.

Niveau 4 D Commissie; Devine 1995⁹⁵

Stemming

De commissie is van mening dat psycho-educatie en /of cognitieve therapie over wogen kan worden ter vermindering van depressieve gevoelens bij patiënten in zowel een vergevorderd stadium van kanker als in de diagnostische fase.

Niveau 4 D Commissie; Arving 2007⁹⁴, Devine 1995⁹⁵, Uitterhoeve 2004⁹⁷

Coping

De commissie is van mening dat interventies gericht op het aanleren van een andere copingstijl zoals

psycho-educatie, systematische desensitisatie, geleide fantasie oefeningen, het aanleren van ontspanningsoefeningen tot een betere kwaliteit van leven zouden kunnen leiden. Er zijn aanwijzingen dat counseling gericht op coping bij terminale patiënten kan bij dragen aan een betere kwaliteit van leven Niveau 4 D Commissie; Arving 2007⁹⁴, Devine 1995⁹⁵, Uitterhoeve 2004⁹⁷

Seksualiteit

De commissie is van mening dat cognitieve therapie door een psycholoog en psycho-educatie door een verpleegkundig specialist tot een verbetering in het seksuele functioneren zouden kunnen leiden. Er zijn aanwijzingen dat deze specifieke problematiek wordt onderbelicht en veel meer aandacht nodig heeft. Niveau 4 D Commissie; Maughan 2001⁹⁶

Communicatie en voorlichting

Literatuurbespreking:

Communicatie

Met patiënt:

- heeft patiënte de informatie begrepen
- is er voldoende bedenktijd tussen diagnostiek en therapie
- is patiënte actief betrokken bij de besluitvorming

Met huisarts:

- terugkoppeling naar huisarts over bevindingen, voorgenomen behandeling en behandelingsresultaat.

Voorlichting

Patiënte wordt voorgelicht over de aard en doel van de voorgestelde onderzoeken. Indien voorhanden wordt schriftelijk voorlichtingsmateriaal over onderzoeken en de voorgenomen behandeling meegegeven. Specifiek voor ovariumcarcinoom is een folder van KWF kankerbestrijding beschikbaar.

Indien er verdenking bestaat op een ovariumcarcinoom moet patiënte geïnformeerd worden over de mogelijkheid van een kwaadaardige aandoening. Wanneer bij de operatie kwaadaardigheid is vastgesteld zal in principe de eierstokken/eileiders, baarmoeder, vetschort, zo nodig lymfklieren, een aantal buikvliesbiopten en eventuele elders aangetroffen tumorlaesies worden verwijderd (zo nodig darmchirurgie met kans op stoma).

De gevolgen van de behandeling, psychologische aspecten, eventuele infertiliteit evenals het bespreekbaar maken van de seksualiteit, verwerking, zullen voldoende aandacht moeten krijgen. Bij voorkeur zal ook schriftelijke informatie worden meegegeven. Echter de complexiteit van de presentatie zal zich niet altijd eenvoudig in simpele bewoordingen schriftelijk laten samenvatten. Een goede mondelinge voorlichting zal deze gebreken kunnen ondervangen.

Folders van KWF kankerbestrijding: ovariumcarcinoom, chemotherapie, leven met kanker, wetenschappelijk onderzoek, vermoeidheid bij kanker en voeding bij kanker en, zo nodig, over erfelijkheid. Voordat een behandeling aanvangt zal (wettelijk voorgeschreven) een voorlichtend gesprek met patiënte (lieft in bijzijn van familie) moeten plaatsvinden om de diagnose, de behandeling, de te verwachte resultaten en de gevolgen (inclusief de risico's en eventuele bijwerkingen) te bespreken. Daarbij wordt uiteraard rekening gehouden met de wensen van de patiënte. De nodige informatie over eventuele trials zal worden verstrekt. Ook planning en eventuele wachttijd dienen aan de orde te komen. Indien er een verdenking bestaat op een erfelijke vorm van ovariumcarcinoom wordt verwezen naar de richtlijn erfelijk ovariumcarcinoom.

Wijs patiënte ook op de mogelijkheid van lotgenotencontact en de patiëntenvereniging stichting [OLIJF](#).

Organisatie van zorg

Literatuurbespreking:

Iedere stadiërings-, interval- en debulkings operaties vindt plaats in samenwerking met een gynaecologisch oncoloog en bij voorkeur alleen in ziekenhuizen met voldoende expertise en intensive care mogelijkheden. Een andere mogelijkheid is patiënte door te verwijzen naar een tertiair centrum. Op [basis van de literatuur](#) is het aannemelijk dat zowel het volume aan patiënten met een gevorderd ovariumcarcinoom als de expertise van de gynaecoloog van invloed is op de overleving. Er is beperkte evidence dat het aantal medisch oncologen per ziekenhuis van invloed is op de prognose.

Hoewel het niet is aangetoond dat structureel regionaal overleg leidt tot een verbeterde prognose voor de patiënt, is de commissie van mening dat ieder ziekenhuis dient te functioneren binnen een regionaal samenwerkingsverband met een regulier multidisciplinair oncologisch overleg.

Om het evidencedbased gedeelte van de richtlijn te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op het subhoofdstuk: [Spreiding en concentratie](#).

Spreiding en concentratie

Aanbevelingen:

Indien bij een patiënte het vermoeden op een ovariumcarcinoom bestaat dient de operatie uitgevoerd te worden door een gynaecologisch oncoloog en/ of in een gespecialiseerd ziekenhuis.

Literatuurbespreking:

Leidt concentratie en/of specialisatie tot verbeterde zorg bij de behandeling van patiënten met ovariumcarcinoom?

**** Zijn operateur en locatie (aard ziekenhuis) medebepalend voor de prognose van een patiënt met een vroeg en/of gevorderd-stadium ovariumcarcinoom?***

**** Zijn ervaring van medisch oncoloog en locatie (aard ziekenhuis) medebepalend in de prognose van een patiënt met ovariumcarcinoom?***

**** Leidt structureel regionaal overleg tot een verbeterde prognose voor de patiënt?***

Inleiding

Bij de behandeling van het ovarium carcinoom geldt het bereiken van een optimale chirurgische debulking nog steeds als een belangrijk prognostische factor voor de overleving. In Nederland worden vrouwen met verdenking op een maligniteit uitgaande van het ovarium over het algemeen geopereerd in het ziekenhuis waar de diagnose is gesteld en worden ze facultatief verwezen naar een centrum voor operatieve behandeling. Dit in tegenstelling tot de behandeling van enkele andere solide tumoren waarbij de positieve relatie tussen volume en uitkomst geleid heeft tot centralisatie van behandeling.

Of er bij de behandeling van het ovariumcarcinoom er eveneens een relatie bestaat tussen volume en subspecialisatie van de behandelaar en uitkomst is onderwerp van menig studie geweest. In Nederland is binnen de gynaecologie sprake van een driedeling voor wat betreft specialisatie van gynaecoloog. Algemeen gynaecologen zijn werkzaam in perifere (niet opleidings) ziekenhuizen, gynaecologen met oncologisch aandachtsgebied (GOA's) zijn werkzaam in perifere (opleidings) ziekenhuizen, terwijl gynaecologisch oncologen werkzaam zijn in oncologische/academische (opleidings) centra.

De Nederlandse situatie kenmerkt zich verder door andere bijzondere aspecten zoals de consulentfunctie, het mee-opereren op locatie (haalbaar door korte afstanden), maar ook door de aanwezigheid van medisch oncologen in alle ziekenhuizen.

In de beschouwing van de data uit de literatuur dienen bovenstaande elementen meegenomen te worden.

Samenvatting van de literatuur

De studies vergelijken binnen een cohort patiënten met EOC (epitheliaal ovarium carcinoom) het effect van de specialisatie van de gynaecoloog en/of ziekenhuis op de prognose van EOC. Er zijn geen studies gevonden waarin specifiek is gekeken naar de invloed van de specialisatie van de medisch oncoloog of

naar het effect van het regionaal multidisciplinair bespreken van patiënten. Vrijwel alle studies betreffen retrospectieve cohort studies. Er is één case control studie (Tingulstad 2003⁷⁷). Er zijn twee systematische reviews gepubliceerd (Giede 2005⁶⁴ en Vernooij 2007⁶⁵) welke dus alleen zijn gebaseerd op bovengenoemde retrospectieve cohort studies. Omdat om ethische en praktische redenen een prospectief gecontroleerde studie niet verricht zal worden, is bewijsniveau B de maximaal haalbare classificatie.

De in de studies gehanteerde definities van specialisatie van gynaecoloog, aard en volume van het ziekenhuis verschillen waardoor onderlinge vergelijking bemoeilijkt wordt.

In drie studies wordt alleen gesproken van betrokkenheid van een gynaecologisch oncoloog (Carney 2002⁷¹, Chan 2007¹⁴, Earle 2006⁶⁶), en is dus bij de beoordeling van het effect van de specialisatie van de gynaecoloog op de prognose niet specifiek gekeken naar de daadwerkelijke operateur. Omdat de lokale organisatie van de gezondheidszorg bij beantwoording van deze vraag meespeelt worden studies met Nederlandse data voor het beantwoorden van bovenstaande vragen van groter belang geacht. Indien gekeken wordt naar gepubliceerde data is dit van toepassing op twee cohort studies (Vernooij 2008⁷⁹ en Engelen 2006⁶⁸). In de eerste studie is in een groot Nederlands cohort gekeken naar het effect van ziekenhuis op de totale overleving terwijl in de tweede studie voor het effect op de totale overleving zowel naar de specialisatie van de gynaecoloog als naar het type ziekenhuis werd gekeken maar slechts in één regio. Recente data die de volledige Nederlandse situatie weergeven, zowel voor type ziekenhuis als specialisatie van de gynaecoloog zijn wel beschikbaar maar niet gepubliceerd en daarom nog niet meegenomen in de resultaat tabellen.

Alle artikelen zijn samengevat in evidencetabellen.

[bijlage 25](#) toont het effect van de gynaecoloog op de totale overleving. Dit effect werd op twee verschillende manieren beoordeeld: wel of niet erkend als subspecialist en/of het aantal ingrepen per jaar per gynaecoloog.

Voor wat betreft de erkenning als subspecialist vonden twee studies een positief effect op de overleving (Engelen 2006⁶⁸ en Chan 2007¹⁴). In drie studies werd het positieve effect alleen gezien bij gevorderde ziekte (Junor 1999⁷⁰, Carney 2002⁷¹ en Paulsen 2006⁷³). In drie studies werd in alle subanalyses geen positief effect waargenomen (Shylasree 2006⁷⁴, Vernooij 2008⁷⁹; Grossi 2002⁶⁹). Daarbij moet voor de studie van Grossi (2002⁶⁹) wel worden opgemerkt dat deze corrigeert voor uitkomst van de operatie terwijl dit nu juist een plausibele reden is dat er verschillen in overleving tussen behandelaars ontstaat. Door deze factor aan de multivariabele analyse toe te voegen leidt ten onrechte tot overcorrectie.

Voor wat betreft de invloed van het aantal ingrepen per gynaecoloog is het opvallend dat in de Nederlandse studie (Vernooij 2008⁷⁹) wel een significant verschil werd gevonden welk verschil dus niet bleek te zijn gerelateerd aan de erkenning als subspecialist. In een andere studie (Woodman 1997⁸⁰) werd geen significant verschil gevonden.

In [bijlage 27](#) wordt het effect getoond van de gynaecoloog op de overall survival, waarbij echter het effect gemeten is ten opzichte van het een algemeen chirurg. Beide studies vinden een significant verschil in overleving ten gunste van de gynaecoloog. Deze situatie is in Nederland echter een vrijwel niet voorkomende situatie. In [bijlage 28](#) wordt het effect van het ziekenhuis op de overleving getoond waarbij echter verschillende definities van gespecialiseerd ziekenhuis gehanteerd werden. Hoewel niet altijd expliciet gemeld zijn in deze analyses het effect van de medisch oncoloog meegenomen.

In twee studie werd geen effect waargenomen indien gekeken werd naar volume (Stockton 2000⁷⁵ en Elit 2002⁶⁷). In één van deze studies werd echter wel een positief effect gezien van ziekenhuizen met een radiotherapie en oncologie-unit in vergelijking met ziekenhuizen zonder deze afdelingen. In de drie resterende studies waarbij wel een positief effect werd waargenomen betrof het twee studies met alleen gevorderde ziekte als inclusiecriteria (Tingulstad 2003⁷⁷ en Paulsen 2006⁷³) en één studie waarbij alle stadia betrokken waren (Oberaigner 2006⁷², Vernooij 2008⁷⁹). In de Nederlandse studie naar het effect van ziekenhuis specialisatie op overleving van ovariumcarcinoom patiënten werd het grootste effect gevonden in de groep patiënten met stadium I-IIb ziekte (Vernooij 2008⁷⁹).

Conclusies:

Het is aannemelijk dat patiënten met een gevorderd ovariumcarcinoom die behandeld worden in een gespecialiseerd ziekenhuis een verbeterde overleving hebben.

Niveau 2 B Wolfe 1997⁷⁸, Tingulstad 2003⁷⁷, Paulsen 2006⁷³, Oberaigner 2006⁷², Vernooij 2008⁷⁹

Het is aannemelijk dat patiënten met een gevorderd EOC die geopereerd worden door een gynaecologisch oncoloog een verbeterde overleving hebben dan wanneer ze geopereerd worden door een algemeen gynaecoloog.

Niveau 2 B Junor 1999⁷⁰, Paulsen 2006⁷³, Engelen 2006⁶⁸, Chan 2007¹⁴

Er zijn aanwijzingen dat het aantal medisch oncologen per ziekenhuis van invloed is op de prognose van patiënten met een gevorderd EOC

Niveau 3 C Vernooij 2008⁷⁸

De commissie is van mening dat ieder ziekenhuis dient te functioneren binnen een regionaal samenwerkingsverband met een regulier multidisciplinair oncologisch overleg

Niveau 4 D Commissie

Overwegingen:

Bij het vroeg stadium EOC is geen directe relatie gevonden tussen overleving en specialisatie van de gynaecoloog en/of ziekenhuis. Daarbij moet echter worden opgemerkt dat in de meeste studies de patiënten adjuvante chemotherapie hebben gehad. In Nederland zal, conform de richtlijn, na adequate stadiering geen adjuvante chemotherapie volgen. In die situatie is een complete stadiering uitermate belangrijk omdat dit zal resulteren in de detectie van occulte metastasen bij een grote percentage patiënten met dientengevolge stadium migratie en alsnog chemotherapie met een bijbehorende verbeterde prognose.

Uit de beschikbare data kan nog geen conclusie worden getrokken ten aanzien van de invloed van specialisatie en/of plaats overige behandelingen en diagnostiek, zoals de (aanvullende) behandeling met chemotherapie en de pathologie beoordeling. Indien verwijzing naar een centrum plaatsvindt, zullen deze aspecten echter wel mogelijk mede van invloed kunnen zijn.

TNM/FIGO classificatie

Literatuurbespreking: FIGO-indeling van het ovariumcarcinoom

TNM	Stadium	FIGO
Tx		geen stadiëring mogelijk
T0		geen primaire tumor
T1	stadium I	tumor beperkt tot de ovaria
T1a	stadium IA	tumor beperkt tot één ovarium, kapsel intact, geen maligne cellen in ascites ¹ of peritoneaal spoelvocht, geen tumorcellen op het ovarium oppervlak
T1b	stadium IB	tumor beperkt tot beide ovaria, kapsel intact, geen maligne cellen in ascites ¹ of peritoneaal spoelvocht, geen tumorcellen op het ovarium oppervlak
T1c	stadium IC	tumor beperkt tot een of beide ovaria, met geruptureerd kapsel, en/of tumorweefsel op ovarium oppervlak en/of maligne cellen in ascites of in het peritoneaal spoelvocht
T2a	stadium IIA	uitbreiding naar uterus of tubae, geen maligne cellen in ascites ¹ of in het peritoneaal spoelvocht
T2b	stadium IIB	uitbreiding naar andere structuren in het kleine bekken, geen maligne cellen in ascites ¹ of in het peritoneaal spoelvocht
T2c	stadium IIC	stadium IIA of IIB met maligne cellen in ascites of peritoneaal spoelvocht
T3	stadium III	Histologisch bevestigde peritoneale uitbreiding buiten het kleine bekken en/of regionale lymfklier metastasen
T3a	stadium IIIA	Microscopische peritoneale uitbreiding buiten het bekken
T3b	stadium IIIB	Macroscopische peritoneale uitbreiding buiten het kleine bekken ≤2 cm (diameter afzonderlijke tumornoduli),
T3c	stadium IIIC	peritoneale uitbreiding buiten het kleine bekken >2 cm (diameter afzonderlijke tumornoduli) en/of regionale lymfklier metastasen
T4	stadium IV	uitbreiding buiten de buikholte en regionale lymfklieren

¹ Onder ascites wordt door de FIGO verstaan een overmaat aan peritoneale vloeistof met daarin maligne cellen.

Uitbreiding op het leverkapsel is een peritoneale uitbreiding, een T3/FIGO stage III.

Uitbreiding in het leverparenchym is een M1, FIGO stadium IV.

Pleuravocht moet positieve tumorcellen bevatten voor een M1/ FIGO IV.

Referenties

1 - Alberts DS

[Alberts DS, Green S, Hannigan EV et al. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer. J Clin Oncol 1992; 10\(5\):706-717.](#)

2 - Armstrong DK

[Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med 2006; 354\(1\):34-43.](#)

3 - Axtell A

[Axtell A, Lee, M.H., Bristow, R.E. et al; Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreductions in patients with advanced ovarian cancer. Cancer. 2000 Oct 1;89\(7\):1532-40.](#)

4 - Ayhan A

[Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Celik NY, Usubutun A, Kucukali T, et al. Lymphatic metastasis in epithelial ovarian carcinoma with respect to clinicopathological variables. Gynecol Oncol. 2005;97:400-404.](#)

5 - Bell J

[Bell J, Brady MF, Young RC, et al Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2006 Sep;102\(3\):432-9.](#)

6 - Benedetti-Panici P

[Benedetti-Panici P, De-Vivo A, Bellati F, Mancini N, Perniola G, Basile S, Muzii L, Angioli R: Secondary cytoreductive surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Ann Surg Oncol 2007;14:1136-1142.](#)

7 - Bristow RE

[Bristow RE, Lagasse LD, Karlan BY. Secondary surgical cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer. Patient selection and review of the literature. Cancer 1996;78:2049-2062.](#)

8 - Bristow RE

[Bristow RE, Duska, L.R., Lambrou, N.C. et al; A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography . Cancer. 2000 Oct 1;89\(7\):1532-40.](#)

9 - Bristow RE

[Bristow RE. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecol Oncol. 2006 Dec;103\(3\):1070-6.](#)

10 - Bristow RE

[Bristow RE. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. Gynecol Oncol. 2007 Feb;104\(2\):480-90](#)

11 - Burg ME van de

[Burg ME van de, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med 1995; 332: 629-34](#)

12 - Carnino F

[Carnino F, Fuda G, Ciccone G, Iskra L, Guercio E, Dadone D, et al. Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary. Gynecol Oncol. 1997 ;65:467-472.](#)

13 - Cass I

[Cass I, Li AJ, Runowicz CD, Fields AL, Goldberg GL, Leuchter RS, et al. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. Gynecol Oncol. 2001;80:56-61.](#)

14 - Chan JK

[Chan JK, Munro EG, Cheung MK, Husain A, Teng NN, Berek JS, Osann K. Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients. Obstet Gynecol. 2007 ;109:12-19.](#)

15 - Colombo N

[Colombo N, Guthrie D, Chiari S, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm \(ICON\) collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. J Natl Cancer Inst. 2003 Jan 15;95\(2\):125-32.](#)

16 - Concin N

[Concin N, Hefler L, van Bavel J, Mueller-Holzner E, Zeimet A, Daxenbichler G, et al. Biological markers in pT1 and pT2 ovarian cancer with lymph node metastases. Gynecol Oncol. 2003;89:9-15](#)

17 - Cormio G

[Cormio G, di-Vagno G, Cazzolla A, Bettocchi S, di-Gesu G, Loverro G, Selvaggi L: Surgical treatment of recurrent ovarian cancer: report of 21 cases and a review of the literature. Eur J Obstet.Gynecol.Reprod.Biol 1999;86:185-188.](#)

18 - Dowdy SC

[Dowdy SC, Mullany, S.A., Brandt, K.R. et al. The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. Cancer. 2004 Jul 15;101\(2\):346-52.](#)

19 - Eisenkop SM

[Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. Cancer 2000;88:144-153.](#)

20 - Elit L

[Elit L, Chambers A, Fyles A, et al. Systematic review of adjuvant care for women with Stage I ovarian carcinoma. Cancer. 2004 Nov 1;101\(9\):1926-35. Review.](#)

21 - Elit L

[Elit L, Oliver T.K., Covens A et al: Intraperitoneal chemotherapy in the first line treatment of women with stage III epithelial ovarian cancer: Cancer 2007; 109: 692-702](#)

22 - Everett EN

[Everett EN, Heuser, C.C., Pastore, L.M. et al. Predictors of suboptimal surgical cytoreduction in women treated with initial cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol. 2005 Aug;193\(2\):568-74](#)

23 - Fung-Kee-Fung M

[Fung-Kee-Fung M, Provencher D, Rosen B et al, Intraperitoneal chemotherapy for patients with advanced ovarian cancer: A review of the evidence and standards for the delivery of care: Gynecologic Oncology 2007, 105, 747-756](#)

24 - Gadducci A

[Gadducci A, Iacconi P, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Riccardo-Genazzani A. Complete salvage surgical cytoreduction improves further survival of patients with late recurrent ovarian cancer. Gynecol.Oncol 2000;79:344-349.](#)

25 - Gronlund B

[Gronlund B, Lundvall L, Christensen IJ, Knudsen JB, Hogdall C. Surgical cytoreduction in recurrent ovarian carcinoma in patients with complete response to paclitaxel-platinum. Eur J Surg Oncol 2005;31 :67-73.](#)

26 - Gungor M

[Gungor M, Ortac F, Arvas M, Kosebay D, Sonmezer M, Kose K. The role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. Gynecol.Oncol 2005;97:74-79.](#)

27 - Harter P

[Harter P, du-Bois A. The role of surgery in ovarian cancer with special emphasis on cytoreductive surgery](#)

[for recurrence. Curr.Opin.Oncol 2005;17:505-514.](#)

28 - Harter P

[Harter P, Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie \(AGO\) DESKTOP OVAR trial. Ann Surg Oncol 2006;13:1702-1710.](#)

29 - Hess L.M.

[Hess L.M., Benham-Hutchins M, Herzog T.J. et al: A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer: Int J Gynecol Cancer, 2007; 17, 561-570](#)

30 - Jaaback J

[Jaaback J, Johnson N; Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer \(review\): The Cochrane library 2007, issue 3](#)

31 - Jin Y

[Jin Y, Pan LY, Huang HF, Shen K, Wu M, Yang JX, et al. Treatment options for patients with recurrent ovarian cancer: a review of 54 cases. Chin Med Sci J 2006;21:11-15.](#)

32 - Kuhn W

[Kuhn W, Schmalfeldt B, Pache L, Spathe K, Ulm K, Renziehausen K, et al. Disease-adapted relapse therapy for ovarian cancer: results of a prospective study. Int.J Oncol 1998;13:57-63.](#)

33 - Lichtenegger W

[Lichtenegger W, Sehoul J, Buchmann E, Karajanev C, Weidemann H. Operative results after primary and secondary debulking-operations in advanced ovarian cancer \(AOC\). J Obstet.Gynaecol.Res 1998;24:447-451.](#)

34 - Maggioni A

[Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. Br J Cancer. 2006;95\):699-704.](#)

35 - Markman M

[Markman M, Bundy BN, Alberts DS et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2001; 19\(4\):1001-1007](#)

36 - Matsumoto A

[Matsumoto A, Higuchi T, Yura S, Mandai M, Kariya M, Takakura K, et al. Role of salvage cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent ovarian cancer after platinum-based chemotherapy. J Obstet.Gynaecol.Res 2006;32:580-587.](#)

37 - Morrison J

[Morrison J. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer.Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;\(4\):CD005343](#)

38 - Munkarah A

[Munkarah A, Levenback C, Wolf JK, Bodurka-Bevers D, Tortolero-Luna G, Morris RT, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized intra-abdominal recurrences in epithelial ovarian cancer. Gynecol.Oncol 2001;81:237-241.](#)

39 - Munkarah AR

[Munkarah AR, Coleman RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. Gynecol.Oncol 2004;95:273-280.](#)

40 - Negishi H

[Negishi H, Takeda M, Fujimoto T, Todo Y, Ebina Y, Watari H, et al. Lymphatic mapping and sentinel node](#)

[identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2004;94:161-166.](#)

41 - Onda T

[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. Cancer. 1996;78:803-808.](#)

42 - Pfisterer J

[Pfisterer J, Harter P, Canzler U, Richter B, Jackisch C, Hahmann M, et al. The role of surgery in recurrent ovarian cancer. Int.J Gynecol.Cancer 2005;15 Suppl 3:195-198.](#)

43 - Qayyum A

[Qayyum A, Coakley, F.V., Westphalen, A.C. et al. Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. Gynaecologic oncology 2005 Feb;96\(2\):301-6.](#)

44 - Sakuragi N

[Sakuragi N, Yamada H, Oikawa M, Okuyama K, Fujino T, Sagawa T, et al. Prognostic significance of lymph node metastasis and clear cell histology in ovarian carcinoma limited to the pelvis \(pT1M0 and pT2M0\). Gynecol Oncol. 2000;79:251-255.](#)

45 - Salani R

[Salani R, Santillan A, Zahurak ML, Giuntoli RL, Gardner GJ, Armstrong DK, Bristow RE: Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. Cancer 2007;109:685-691.](#)

46 - Santillan A

[Santillan A, Karam AK, Li AJ, Giuntoli R, Gardner GJ, Cass I, Karlan BY, Bristow RE: Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer. Gynecol.Oncol 2007;104:686-690.](#)

47 - Sassone AM

[Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. Obstet Gynecol. 1991 Jul;78\(1\):70-6.](#)

48 - Scarabelli C

[Scarabelli C, Gallo A, Carbone A. Secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. Gynecol.Oncol 2001;83:504-512.](#)

49 - Schwartz PE

[Schwartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, Kohorn EI, Thiel RP. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival. Gynecol Oncol 1999; 72: 93-9](#)

50 - Skirnisdóttir I

[Skirnisdóttir I, Sorbe B. Lymph node sampling is of prognostic value in early stage epithelial ovarian carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol. 2005;26:181-185.](#)

51 - Suzuki M

[Suzuki M, Ohwada M, Yamada T, Kohno T, Sekiguchi I, Sato I. Lymph node metastasis in stage I epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2000;79: 305-308.](#)

52 - Suzuki M

[Suzuki M, Ohwada M, Saga Y, Kohno T, Takei Y, Sato I. Micrometastatic p53-positive cells in the lymph nodes of early stage epithelial ovarian cancer: prognostic significance. Oncology. 2001;60:170-175.](#)

53 - Takeshima N

[Takeshima N, Hirai Y, Umayahara K, Fujiwara K, Takizawa K, Hasumi K. Lymph node metastasis in ovarian cancer: difference between serous and non-serous primary tumors. Gynecol Oncol.](#)

[2005;99:427-431.](#)

54 - [Travis LB](#)

[Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. N Engl J Med. 1999 Feb 4;340\(5\):351-7.](#)

55 - [Trimbos JB](#)

[Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. J Natl Cancer Inst. 2003 Jan 15;95\(2\):113-25.](#)

56 - [Trimbos JB](#)

[Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2003 Jan 15;95\(2\):105-12.](#)

57 - [Tropé C](#)

[Tropé C, Kaern J. Adjuvant chemotherapy for early-stage ovarian cancer: review of the literature. J Clin Oncol. 2007 Jul 10;25\(20\):2909-20. Review.](#)

58 - [Young RC](#)

[Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. N Engl J Med. 1990 Apr 12;322\(15\):1021-7.](#)

59 - [Walker JL](#)

[Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 2006; 100\(1\):27-32.](#)

60 - [Winter-Roach B](#)

[Winter-Roach B, Hooper L, Kitchener H. Systematic review of adjuvant therapy for early stage \(epithelial\) ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2003 Jul-Aug;13\(4\):395-404. Review.](#)

61 - [Zanetta G](#)

[Zanetta G, Rota S, Chiari S, et al. The accuracy of staging: an important prognostic determinant in stage I ovarian carcinoma. A multivariate analysis. Ann Oncol. 1998 Oct;9\(10\):1097-101.](#)

62 - [Zang RY](#)

[Zang RY, Zhang ZY, Li ZT, Chen J, Tang MQ, Liu Q, et al. Effect of cytoreductive surgery on survival of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. J Surg Oncol 2000;75:24-30.](#)

63 - [Zang RY](#)

[Zang RY, Li ZT, Tang J, Cheng X, Cai SM, Zhang ZY, et al. Secondary cytoreductive surgery for patients with relapsed epithelial ovarian carcinoma: who benefits? Cancer 2004;100:1152-1161.](#)

64 - [Giede KC](#)

[Giede KC. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. Gynecol Oncol. 2005 Nov;99\(2\):447-61.](#)

65 - [Vernooij F](#)

[Vernooij F \(1\). The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. Gynecol Oncol. 2007 Jun;105\(3\):801-12](#)

66 - [Earle CC](#)

[Earle CC. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. J Natl Cancer Inst. 2006 Feb 1;98\(3\):172-80.](#)

67 - [Elit L](#)

[Elit L, Outcomes in surgery for ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2002 Dec;87\(3\):260-7.](#)

68 - Engelen MJA

[Engelen MJA, Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. Cancer. 2006 Feb 1;106\(3\):589-98.](#)

69 - Grossi M

[Grossi M, Ovarian cancer: patterns of care in Victoria during 1993-1995. Med J Aust. 2002 Jul 1;177\(1\):11-6.](#)

70 - Junor EJ

[Junor EJ, Specialist gynaecologists and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish national study of 1866 patients. Br J Obstet Gynaecol. 1999 Nov;106\(11\):1130-6.](#)

71 - Carney ME

[Carney ME, A population-based study of patterns of care for ovarian cancer: who is seen by a gynecologic oncologist and who is not? Gynecol Oncol. 2002 Jan;84\(1\):36-42.](#)

72 - Oberaigner W

[Oberaigner W, Influence of department volume on cancer survival for gynaecological cancers--a population-based study in Tyrol, Austria. Gynecol Oncol. 2006 Nov;103\(2\):527-34.](#)

73 - Paulsen T

[Paulsen T, Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. Int J Gynecol Cancer. 2006 Jan-Feb;16 Suppl 1:11-7.](#)

74 - Shylasree TS

[Shylasree TS, Survival in ovarian cancer in Wales: Prior to introduction of all Wales guidelines. Int J Gynecol Cancer. 2006 Sep-Oct;16\(5\):1770-6.](#)

75 - Stockton D

[Stockton D, Multiple cancer site comparison of adjusted survival by hospital of treatment: an East Anglian study. Br J Cancer. 2000 Jan;82\(1\):208-12.](#)

76 - Schrag D

[Schrag D, Associations between hospital and surgeon procedure volumes and patient outcomes after ovarian cancer resection. J Natl Cancer Inst. 2006 Feb 1;98\(3\):163-71.](#)

77 - Tingulstad S

[Tingulstad S, Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. Obstet Gynecol. 2003 May;101\(5 Pt 1\):885-91.](#)

78 - Wolfe CDA

[Wolfe CDA, Management and survival of ovarian cancer patients in south east England. Eur J Cancer. 1997 Oct;33\(11\):1835-40.](#)

79 - Vernooij F

[Vernooij F, Specialized care and survival of ovarian cancer patients in The Netherlands: nationwide cohort study. J Natl Cancer Inst. 2008 Mar 19;100\(6\):378-9.](#)

80 - Woodman C

[Woodman C, What changes in the organisation of cancer services will improve the outcome for women with ovarian cancer? Br J Obstet Gynaecol. 1997 Feb;104\(2\):135-9.](#)

81 - Alberts DS

[Alberts DS, Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. N Engl J Med. 1996 Dec 26;335\(26\):1950-5.](#)

82 - Axtell

[Axtell AE, Lee MH et al. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of](#)

[suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. J Clin Oncol. 2007 Feb 1;25\(4\):384-9.](#)

83 - [Burke TW](#)

[Burke TW, Levenback C et al. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. Gynecol Oncol. 1996 Aug;62\(2\):169-73](#)

84 - [Byrom J](#)

[Byrom J, Widjaja E et al. Can pre-operative computed tomography predict resectability of ovarian carcinoma at primary laparotomy? BJOG. 2002 Apr;109\(4\):369-75](#)

85 - [Cho YH](#)

[Cho YH, Kim DY et al. Is complete surgical staging necessary in patients with stage I mucinous epithelial ovarian tumors? Gynecol Oncol. 2006 Dec;103\(3\):878-82. Epub 2006 Jul 21](#)

86 - [Chuang L](#)

[Chuang L, Burke TW et al. Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assessment of retroperitoneal lymph nodes. Gynecol Oncol. 1995 Aug;58\(2\):189-93](#)

87 - [Kilgore LC](#)

[Kilgore LC, Partridge EE et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. Gynecol Oncol. 1995 Jan;56\(1\):29-33](#)

88 - [Morice P](#)

[Morice P, Joulie F et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications J Am Coll Surg. 2003 Aug;197\(2\):198-205](#)

89 - [Rose PG](#)

[Rose PG, Nerenstone S et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma N Engl J Med. 2004 Dec 9;351\(24\):2489-97](#)

90 - [Tuxen MK](#)

[Tuxen MK et al. Serum tumor marker CA 125 for monitoring ovarian cancer during follow-up Scand J Clin Lab Invest. 2002;62\(3\):177-88](#)

91 - [Haes](#)

Haes de JCJM et al.. Psychologische patientenzorg in de oncologie: Handboek voor de professional. Assen: Koninklijke Van Gorcom BV, 2001

92 - [Edlinger M](#)

Edlinger M et al. Kwaliteit van leven in het Nationaal Kompas Volksgezondheid: Een ziektespecifieke benadering. Tijdschrift Voor Sociale Geneeskunde 1998; 76:211-219.

93 - [Kornblith AB](#)

[Kornblith AB et al. Quality of Life of Women with Ovarian Cancer. Gynecologic Oncology 1995; 59:231-242.](#)

94 - [Arving C](#)

[Arving C et al. Individual psychosocial support for breast cancer patients: a randomized study of nurse versus psychologist interventions and standard care. Cancer Nurs 2007; 30\(3\):E10-E19.](#)

95 - [Devine EC](#)

[Devine EC, Westlake SK. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. Oncol Nurs Forum 1995; 22\(9\):1369-1381](#)

96 - [Maughan K](#)

Maughan K, Clarke C. The effect of a clinical nurse specialist in gynaecological oncology on quality of life and sexuality. J Clin Nurs 2001; 10(2):221-229.

97 - Uitterhoeve R

[Uitterhoeve RJ, Vernooy M, Litjens M, Potting K, Bensing J, De Mulder P et al. Psychosocial interventions for patients with advanced cancer - a systematic review of the literature. Br J Cancer 2004; 91\(6\):1050-1062.](#)

98 - Eisenkop SM

[Eisenkop Sm et al Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. A prospective study. Cancer. 1995 Nov 1;76\(9\):1606-14.](#)

99 - Vaccarello L

[Vaccarello L et al Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma patients with a documented previously complete surgical response. Gynecol Oncol. 1995 Apr;57\(1\):61-5](#)

Bijlagen

1. Leden richtlijncommissie ovariumcarcinoom

Samenstelling van de werkgroep:

- Prof.dr. L.F.A.G. Massuger, gynaecologisch oncoloog, UMC St Radboud, Nijmegen (NVOG/ WOG)
- Prof.dr. R.F.P.M. Kruitwagen, gynaecologisch oncoloog, Maastricht UMC, Maastricht (NVOG/ WOG)
- Mevr. J.M.B. Coppens, adviseur oncologische zorg, VIKC/IKO, Nijmegen
- Mevr. M.J.W. Huibers, projectsecretaresse, VIKC/IKO, Nijmegen

- Mevr. drs. A.M. van Altena, artsepidemioloog, UMC St Radboud, Nijmegen
- Mevr. P. Biewenga, vertegenwoordiger Stichting Olijf, Amsterdam
- Mevr. dr. M.E.L. van der Burg, medisch oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam (WOG/ NVMO/NVOG)
- Mevr. E.S.F.A. Butter MANP, verpleegkundig specialist gynaecologie, UMC Utrecht, Utrecht (V&VN oncologie)
- Mevr. drs. P.A. Croese, klinisch psycholoog/ psychotherapeut, St Jansdalziekenhuis, Harderwijk (NVPO/ NIP)
- Mevr. dr. W.J. van Driel, gynaecologisch oncoloog, Antonie van Leeuwenhoek ziekenhuis/Nederlands Kanker
- B. van de Gun, verpleegkundig specialist oncologie, Diaconessenhuis, Utrecht (V&VN oncologie)
- Mevr. prof.dr. M.J.E. Mourits, gynaecologisch oncoloog, UMC Groningen, Groningen (NVOG / WOG)
- Mevr. dr. P.B. Ottevanger, medisch oncoloog, UMC St Radboud, Nijmegen (NVOG/ WOG/ NVMO/ NIV/ NVO)
- Prof.dr. J.B.M.Z. Trimbos, gynaecologisch oncoloog, LUMC, Leiden (NVOG/ WOG)
- Mevr. dr. F. Vernooij, artsepidemioloog/ AIO gynaecologie, UMC Utrecht/ Elisabeth ziekenhuis, Tilburg
- Prof.dr. M.J. van de Vijver, patholoog, AMC, Amsterdam (NVVP)
- Mevr. dr. P.O. Witteveen, medisch oncoloog, UMC Utrecht, Utrecht (WOG/ NIV/ NVO/ NVMO)

Samenstelling van de Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie (CRGO)

Voorzitter:

R.F.P.M. Kruitwagen, gynaecologisch oncoloog

Leden:

- M.E.L. van der Burg, internist-oncoloog
- C.L. Creutzberg, radiotherapeut-oncoloog
- W.J. van Driel, gynaecologisch oncoloog
- H. Hollema, patholoog
- I.M. Jürgenliemk-Schulz, radiotherapeut-oncoloog
- G.G. Kenter, gynaecologisch oncoloog
- L.C.H.W. Lutgens, radiotherapeut-oncoloog
- L.F.A.G. Massuger, gynaecologisch oncoloog
- M.J.E. Mourits, gynaecologisch oncoloog
- P.B. Ottevanger, internist-oncoloog
- E. Pras, radiotherapeut-oncoloog
- B.F.M. Slangen, gynaecologisch oncoloog
- E.M. van der Steen-Banasik, radiotherapeut-oncoloog
- B. van Triest, radiotherapeut-oncoloog
- J. van der Velden, gynaecologisch oncoloog
- P.O. Witteveen, internist-oncoloog

2. Knelpunten

Diagnostiek:

- Heeft beeldvormende diagnostiek toegevoegde waarde bij een patiënte met een FIGO III ovariumcarcinoom met debulking. Zo ja, welke is aangewezen (echo, CT scan, MRI)?
- Heeft een laparoscopie toegevoegde waarde bij een patiënte met een FIGO III ovariumcarcinoom m.b.t. de preoperatieve staging?
- Leidt het structureel bepalen van een RMI (Risk of Malignancy Index) tot een duidelijk verbeterde positief en negatief voorspellen van een ovariumcarcinoom? Zo ja, welke (RMI 1, 2, of 3)?
- Heeft, naast het bepalen van het serum CA125, bepaling van het serum CEA toegevoegde waarde betreffende primaire ovariële maligniteit?

Therapie, vroeg stadium:

- Leidt een complete pelviene en paraaortale lymfadenectomie, in vergelijking met een lymfkliersampling (n=5-1
- Aan welke criteria moet een adequaat uitgevoerde "beoordeling" van de lymfklierstations voldoen?
- Leidt adjuvante chemotherapie na een complete stadiëring tot een verbeterde prognose?
- Uit welke onderdelen behoort een complete stadiëring te bestaan?
- Wat is het optimale aantal standaard chemotherapiekuren (paclitaxel/carboplatin) bij patiënten met vroeg stadi
- Hoe groot is de kans op lymfkliermetastasen bij een patiënt met een graad I FIGO I mucineus of sereus ovariu
m.u.v. lymfadenectomie/lymfkliersampling)?

Therapie, gevorderd stadium:

- Welke behandeling heeft de voorkeur: inductiechemotherapie met interventiechirurgie of primaire debulking wa
- Wat is de invloed van ultraradicale chirurgie op de overleving in combinatie met kwaliteit van leven?
- Behoort een standaard pelviene en paraaortale lymfadenectomie tot een debulking-operatie, ook bij niet suspe
- Wat is het optimale aantal standaard chemotherapiekuren (paclitaxel/carboplatin) bij patiënten met gevorderd
- Heeft een zonder reden van het protocol afwijkende uitvoering van de chemotherapie (bv dosisaanpassing, gro

Diagnose recidief:

- Leidt vroegtijdige (en op dat moment asymptomatische) opsporing van een zich ontwikkelend recidief tot een u

Therapie, recidief:

- Leidt, specifiek bij het recidief, het hernieuwd uitvoeren van chirurgie in de vorm van een (poging tot) debulking
ja, onder welke voorwaarden?

Follow-up:

- Wat is de invloed van bepaling van het serum CA125 op het welzijn (kwaliteit van leven) van een patiënt?

Organisatie:

- Zijn operateur en locatie (aard ziekenhuis) medebepalend voor de prognose van een patiënt met een vroeg en
- Zijn ervaring van medisch oncoloog en locatie (aard ziekenhuis) medebepalend in de prognose van een patiën
- Leidt structureel regionaal overleg tot een verbeterde prognose voor de patiënt?

Psychosociaal:

- Leidt structurele begeleiding door een gespecialiseerde psychosociale hulpverlener (seksuoloog, maatschapp
- Indien een patiënt inzicht heeft tot haar dossier leidt dit tot meer inzicht bij patiënt en zodoende tot een verbete

Erfelijkheid:

- Leidt screening van vrouwen met familiale en/of genetische belasting voor ovariumcarcinoom tot een verbeter
een ovariumcarcinoom wordt gediagnosticeerd?

Overig:

- Leiden dieetmaatregelen tot een afname van morbiditeit en complicaties tijdens de therapiefase?
- Heeft HRT (Hormone Replacement Therapy) invloed op de prognose?

3. Uitgangsvragen

Diagnostiek	
1.	Heeft beeldvormende diagnostiek toegevoegde waarde bij een patiënt met een gevorderd stadium ovariumcarcinoom m.b.t. de preoperatief in te schatten kans op een optimale debulking (resttumor < 1 cm)? Zo ja, onder welke voorwaarde (echo, CT, MRI)?
2.	Wat is de definitie van lymfkliersampling bij een laag stadium ovariumcarcinoom en leidt een complete pelviene en paraaortale lymfadenectomie, in vergelijking met een lymfkliersampling tot een verbeterde prognose

Therapie	
3.	Wat is het optimale behandelingschema voor het vroeg stadium ovariumcarcinoom? <ul style="list-style-type: none"> • Leidt adjuvante chemotherapie na een (in-)complete stadiëring tot een verbeterde prognose? • Zo ja, wat is het optimale chemotherapieschema (paclitaxel/carboplatin)
Gevorderd stadium	
4.	Leidt intraperitoneale chemotherapie bij de behandeling van gevorderd ovariumcarcinoom tot een verbeterde prognose?
5.	Welke behandeling heeft de voorkeur bij gevorderde ziekte : inductiechemotherapie met interventiechirurgie of primaire debulking waarna chemotherapie?
Recidief	
6.	Leidt cytoreductieve chirurgie bij recidief ovariumcarcinoom tot een verbeterde prognose? Zo ja, onder welke voorwaarde?
Follow Up	
7.	Leidt vroegtijdige (en op dat moment asymptomatische) opsporing van een ontwikkelend recidief ovariumcarcinoom m.b.v. bepaling CA 125 tot een uiteindelijk verlengde overleving en wat is hiervan de invloed op het welzijn (kwaliteit van leven) van een patiënt?
Psychosociaal	
8.	Leidt structurele begeleiding door een gespecialiseerde psychosociale hulpverlener (seksuoloog, maatschappelijk werker, psycholoog, verpleegkundig specialist oncologie, geestelijk verzorger) tot een verbeterde kwaliteit van leven bij patiënten tijdens en na de behandeling?
Organisatie	
9.	Leidt concentratie en/ of specialisatie tot verbeterde zorg bij de behandeling van patiënten met ovariumcarcinoom? <ul style="list-style-type: none"> • Zijn operateur en locatie (aard ziekenhuis) medebepalend voor de prognose van een patiënt met een vroeg en/of gevorderd stadium ovariumcarcinoom? • Zijn ervaring van medisch oncoloog en locatie (aard ziekenhuis) medebepalend in de prognose van een patiënt met ovariumcarcinoom? • Leidt structureel regionaal overleg tot een verbeterde prognose voor de patiënt?

4. Samenstelling werkgroep

Samenstelling werkgroep

Een groot gedeelte van de werkgroepleden is afgevaardigd namens wetenschappelijke verenigingen en heeft daarmee de werkgroep is rekening gehouden met landelijke spreiding en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen (Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland) en Stichting Olijf (patiënten vereniging gynaecologische kanker) maar

5. Onafhankelijkheid werkgroepleden

Onafhankelijkheid

Alle leden van de richtlijnwerkgroep hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn

6. Wetenschappelijke onderbouwing

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline, Embase en Cinahl en waar nodig ook in PsycInfo, Frans en Nederlands. Daarnaast werden handmatige zoekacties verricht. Er werd gezocht vanaf 1996 tot en met juni 2012. Gebruikt: neoplasms / cancer, / tumor/ tumour/ carcinoma/ malignancy, gecombineerd met de stam ovar*, allen als vrij te gebruiken specifiek voor de deelvraag. Dit waren de volgende termen:

Vraag 1. radiography/ MRI / CT/ ultrasonography/ pre-operative, in combinatie met een van de volgende termen: surgery/ prognosis/ prediction/ staging

Vraag 2. lymph-nodes/ lymph-node-excision/ lymphadenectomy/ lymph node palpation/ lymph node examination/ lymph

Vraag 3. stage or FIGO in combinatie met I or II or IA or I-A or IB or I-B or IC or I-C or IIA or II-A or early or local or regional, gecombineerd met chemotherapy-adjuvant/ antineoplastic-agents/ antineoplastic-combined-chemotherapy-protocols/

drug-administration-schedule/ cycle* or dos* or course* or schedule gecombineerd met de volgende termen : survival-
disease-free-survival/ prognosis-/ recurrence/ follow up/ prediction

Vraag 4. antineoplastic-combined-chemotherapy-protocols/ antineoplastic-protocols/ chemotherapy-adjuvant/ combine
cisplatin/ cyclophosphamide/ carboplatin/ injections-intraperitoneal/ intracavitar*/ intraperitonea* /infusions-parenteral

Vraag 5. antineoplastic/ combined-modality-therapy/ neoadjuvant / cisplatin/ taxo*/ carboplatin/ neoadjuvant/ primary o
surgery / debulk* / cytoreduct*

Vraag 6 neoplasm-recurrence-local/ neoplasm-residual/ recurren*/ residual/ relaps/ ovarian-neoplasms surgery/ second
secondary reoperation/ secondary cytoreduct/ secondary debulking. Studies waarbij de combinatie met intraperitoneale
therapeutische maar palliatieve chirurgische ingreep plaatsvond werden uitgesloten.

Vraag 7 CA-125-Antigen / tumor-markers-biological / CA?125/ ca 125/ cancer antigen/ tumo(u)r marker/ serial monitor
re-evaluated/ monitoring recurr* Deze termen werden gecombineerd met: neoplasm-residual/ recurren* / residual / rela
quality-of-life / time-factors / patient-satisfaction

Vraag 8. psychosocial-Care/ Rehabilitation-Psychosocial/ Community-Reintegration/ Support-Psychosocial/ Nursing-C
intervention/ Psychosocial-Factors/ Advanced-Nursing-Practice/ psychiatry/ psychology/ social-psychology/ mental-hea
empathy/ doctor-nurse-relation/ doctor-patient-relation/ mental-compliance/ nurse-patient-relationship/ social-network/ t
nursing-care/ Nursing-Process/ Adaptation-Psychological/ Social-Support/ nursing/ psychology/ Health-Personnel/ Con
Nursing-Staff/ Empathy-, Needs-Assessment/ Motivation-/ Intention-, Power-Psychology, Models-Nursing/ social worke
Sexuality/ Women's-Health, gecombineerd met de term quality of life.

Vraag 9. Medical-Oncology/ Internal-Medicine/ Specialties/ Physicians/ Hospitalists/ Hospitals/ Academic-Medical-Cen
Patient-Centered-Care/ Patient-Care-Team/ Health-Care-Reform/ Physician's-Practice-Patterns/ gynaecologist/ gynaec
multidisciplinary team/ multidisciplinary care/ joint clinic/ joint hospital/ joint centre/ Professional-Competence/ caseload
Survival/ Mortality/ Survival-Rate/ Treatment-Outcome

Belangrijke selectiecriteria hierbij waren: vergelijkend onderzoek met hoge bewijskracht zoals meta-analyses, systema
controlled trials (CT's). Waar deze niet voorhanden waren werd verder gezocht naar vergelijkend cohort onderzoek, ve
onderzoek.

De kwaliteit van deze artikelen werd door de werkgroepleden beoordeeld aan de hand van 'evidencebased richtlijnontv
matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de ve
evidencetabellen. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens gegradeerd naar de mate van bewijs, waarbij onderstaan
niveau van bewijs zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken weergegeven. De belangrijkste literatuur wa

Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind ver-gelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiëntcontrole onderzoek,	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of

	cohort-onderzoek		patiëntcontrole onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Het betreft de classificatie voor interventies.

Niveau van conclusies

--	--

	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2, met consistent resultaat
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

7. Mandaterende verenigingen

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

Nederlands Instituut van Psychologen (NIP)

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie (NVPO)

Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN), afdeling oncologie

8. Actualisatie

Voorwaarden voor revisie en beoordelingsfrequentie zijn vastgelegd in de richtlijn. De geldigheidstermijn voor de richtlijn wordt door het bureau VIKC bewaakt. Om verscheidene redenen kan actualisatie eerder dan beoogd nodig zijn. Zo nodig wordt hiervan bericht bijgesteld.

9. Implementatie

Bij het ontwikkelen van een richtlijn wordt rekening gehouden met de uitvoerbaarheid van de richtlijn. Daarbij wordt getracht het gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen wordt in principe een samenvattingkaart gemaakt. Daarnaast wordt de richtlijn op websites van de VIKC (en op de websites van de (wetenschappelijke) verenigingen) verspreid onder de professionals via de (wetenschappelijke) verenigingen. Er zijn, waar mogelijk, tijdens het ontwikkelen van de richtlijn indicatoren voor de evaluatie van de aanbevelingen in de praktijk vastgesteld. De behulp van deze indicatoren worden vastgesteld in hoeverre de richtlijn wordt nageleefd. De informatie uit het document wordt gebruikt voor de evaluatie van de richtlijn.

11. Houderschap richtlijn

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

De VIKC is financieel verantwoordelijk en draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

12. Juridische betekenis

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet kunnen worden toegepast. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet kunnen worden toegepast om omstandigheden waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden.

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

13. IKC's

De acht integrale kankercentra (IKC's) in Nederland bevorderen dat mensen met kanker en hun naasten zo dicht mogelijk bij huis een kwalitatief verantwoord zorgaanbod. De integrale kankercentra zijn opgericht om behandeling, zorg en klinisch onderzoek te verbeteren. Zij zijn een taak in het opzetten en ondersteunen van netwerken voor palliatieve zorg.

Landelijk werken de IKC's binnen de Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling. De VIKC faciliteert de ontwikkeling van richtlijnen, de implementatie en de evaluatie van de richtlijnen.

14. AGREE

Het AGREE Instrument is opgebouwd uit 23 onderdelen verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte oorsprong van de richtlijn.

- **Onderwerp en doel** betreft het doel van de richtlijn de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord moet geven en de toepassing is.
- **Betrokkenheid van belanghebbenden** richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers van de richtlijn reflecteert.
- **Methodologie** hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de kwaliteit van de literatuur die is herzien.
- **Helderheid en presentatie** gaat over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.
- **Toepassing** houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van de richtlijn.

- **Onafhankelijkheid van de opstellers** betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van m werkgroep.

Het volledige AGREE document is [hier](#) te bekijken.

15. Evidencetabel Beeldvormend onderzoek

Biblio-grafische referentie (1)	Mate van bewijs (2)	Studie type (3)	Aantal patiënten (4)	Preva-lentie (5)	Patiënt kenmerken (6)	Indextest (7)	Referentie-test (8)	Sens (9)
Axtell A, 2007	B	Retro-spectief cohort	65	78%	88% FIGO III 12% FIGO IV	CT: tumoren diafragma > 2 cm+ tumoren colon > 2 cm	chirurgie	79%
			41	49%	78% FIGO III 22% FIGO IV	CT: tumoren diafragma > 2 cm+ tumoren colon > 2 cm	chirurgie	15%
			87	71%	77% FIGO III 23% FIGO IV	CT: tumoren diafragma > 2 cm+ tumoren colon > 2 cm	chirurgie	72%
			65	78%	88% FIGO III 12% FIGO IV	CT: voorspellende score gebaseerd op 13 radiologische criteria, score ≥ 4 punten	chirurgie	93%
			65	78%	88% FIGO III 12% FIGO IV	CT: diffuse peritoneale verdikking+ ascites op > 2/3 van de scan	chirurgie	7%
			65	78%	88% FIGO III 12% FIGO IV	CT of MRI: tumor > 2 cm op één of meer vooraf gedefinieerde plekken	chirurgie	50%
Bristow RE, 2000	B	Retro-spec-tief cohort	41	49%	78% FIGO III 22% FIGO IV	CT: voorspellende score gebaseerd op 13 radiologische criteria, score ≥ 4 punten	chirurgie	100%
Dowdy SC, 2004	B	Retro-spec-tief cohort	87	71%	77% FIGO III 23% FIGO IV	CT: diffuse peritoneale verdikking+ ascites op > 2/3 van de scan	chirurgie	52%

Everett EN, 2005	B	Retro-spec-tief cohort	56	52%	93% FIGO III 7% FIGO IV	CT: tumor in omentum	chirurgie	74%
						CT: tumoren in parietale peritoneum	chirurgie	19%
						CT: ascites	chirurgie	70%
Qayyum A, 2005	B	Retro-spec-tief cohort	139 (van wie 105 FIGO III/IV)	80% (FIGO III/IV)	FIGO I 19% FIGO II 4% FIGO III 69% FIGO IV 8%	CT of MRI: tumor > 2 cm op één of meer vooraf gedefinieerde plekken	chirurgie	76%
Coakley FV, 2002	B							

1. *Bibliografische referentie*: auteur, titel, tijdschrift, volume, jaar, pagina.
2. *Mate van bewijs*: classificatie CBO voor diagnostiekstudies.
3. *Studietype*: meta-analyse/SR, RCT, CT, cohort, patientcontrole, observationeel etc.
4. *Aantal patiënten*: totaal aantal patiënten geïncludeerd in de studie, met inclusie/exclusiecriteria.
5. *Prevalentie*: proportie van de mensen met de ziekte in de populatie at risk.
6. *Patiënten kenmerken*: indien relevant: leeftijd, sexe, ethniciteit, comorbiditeit, ernst ziekte, setting.
7. *Indextest*: beschrijving van de test gebruikt in de studie.
8. *Referentietest*: standaardtest. Specificeer als het een "gouden" standaard of 'current best practice' is.
9. *Sensitiviteit*: proportie van de individuen geclassificeerd als *positief* door de gouden (of referentie) standaard,

10. *Specificiteit*: proportie van de individuen geassocieerd als *negatief* door de gouden (of referentie) standaard,
 11. *Positief voorspellende waarde*: proportie individuen met een positief testresultaat die de ziekte hebben.
 12. *Negatief voorspellende waarde*: proportie individuen met een negatief testresultaat, die de ziekte NIET hebben.
 13. *Financieringsbronnen*: overheidssubsidie (vb. VWS), charitatief (vb. KWF), farmaceutische industrie.
 14. *Overige opmerkingen*: belangrijke tekortkomingen in de studie die niet uit data in de tabel af te leiden zijn. Vragen die niet tot uiting komen in de tabel, bv. of een test er een van een serie van testen is.

16. Evidence tabel: lymfkliersampling

Lymfkliersampling bij klinisch vroeg stadium ovariumcarcinoom

Bibliografische referentie (1)	Mate van bewijs (2)	Studie type (3)	Aantal patiënten (4)	Patiënten kenmerken (5)	Inclusie criteria (6)	Interventie (incl. duur, dosering) (7)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering) (8)
Maggioni A, 2006	B	RCT	268 (138 interventie, 130 controle)	Stadium I-II, behandeld tussen 1991 en 2003	-epitheliaal ovariumcarcinoom -tumor macroscopisch beperkt tot bekken -optimaal gedebulkeerd -leeftijd <75 jaar -Karnofsky performance index ≥ 80 -niet eerder chemo- of radiotherapie	Systematische lymfadenectomie pelviene en para-aortale klieren (mediaan 47 klieren verwijderd)	Random selectie van pelviene en para-aortale klieren (mediaan 47 klieren verwijderd)
Chan JK, 2007	B	Vergelijkend cohort	6686 (2862 interventie, 3824 controle)	Stadium I, behandeld tussen 1988 en 2001	-maligne ovarium tumor -negatieve lymfklieren	Lymfadenectomie of lymfkliersampling	Geen lymfadenectomie of lymfkliersampling
Ayhan A, 2005	C	cohort	420 (169 macroscopisch stadium I-II, 251 stadium III-VI)	Patiënten behandeld tussen 1982 en 2001	-maligne ovarium tumor -geen andere primaire maligniteit -systematische lymfadenectomie -geen pre-operatieve chemotherapie	Systematische lymfadenectomie pelviene en para-aortale klieren	-
Skirnisdottir I, 2005	B	Vergelijkend cohort	113 (20 interventie, 93 controle)	Stadium I-II, behandeld tussen 1994 en 1998	-maligne ovarium tumor -negatieve lymfklieren	Lymfadenectomie of lymfkliersampling	Geen lymfadenectomie of lymfkliersampling
	C	cohort					-

Takehima N, 2005			208 (193 macroscopisch stadium I-II, 15 stadium III)	behandeld tussen 1995 en 2005	-maligne ovarium tumor -systematische lymfadenectomie met ≥ 30 klieren verwijderd -geen pre-operatieve chemotherapie	Systematische lymfadenectomie pelviene en para-aortale klieren, ≥ 30 klieren verwijderd	
Negishi H, 2004	C	cohort	150	Stadium I en II, behandeld tussen 1987 en 2002	-maligne ovarium tumor -systematische lymfadenectomie	Systematische lymfadenectomie pelviene en para-aortale klieren	-
Concin N, 2003	C	cohort	51	pT1 en pT2, behandeld tussen 189 en 2001	-maligne ovarium tumor -systematische lymfadenectomie	Systematische lymfadenectomie pelviene en/ of para-aortale klieren	-
Cass I, 2001	C	cohort	96	Stadium Ia, behandeld tussen 1986 en 1998	-maligne ovarium tumor -macroscopisch stadium Ia -lymfkliersampling	Lymfkliersampling	-
Suzuki M, 2001	C	cohort	58	Stadium I en II, behandeld tussen 1988 en 1997	-epitheliaal ovariumcarcinoom -systematische lymfadenectomie -geen lymfkliermetastasen bij regulier histopathologisch onderzoek	Systematische lymfadenectomie	-
Sakuragi N, 2000	C	cohort	94	Stadium I en II, behandeld tussen 1988 en 1997	-maligne ovarium tumor -systematische lymfadenectomie	Systematische lymfadenectomie pelviene en para-aortale klieren	-
Suzuki M, 2000	C	cohort	47	Stadium I, behandeld tussen 1988 en 1997	-epitheliaal ovariumcarcinoom -systematische lymfadenectomie	Systematische lymfadenectomie pelviene en para-aortale klieren	-

Carnino F, 1997	C	cohort	127 (61 macroscopisch stadium I-II, 66 stadium III-VI)	Behandeld tussen 1979 en 1984	-maligne ovarium tumor -lymfkliersampling	lymfkliersampling	-
Onda T, 1996	C	cohort	110 (59 macroscopisch stadium I-II, 51 stadium III)	Behandeld tussen 1987 en 1996	-epitheliaal ovariumcarcinoom -systematische lymfadenectomie	Systematische lymfadenectomie pelviene en para-aortale klieren	-

1. *Bibliografische referentie*: **auteur**, titel, tijdschrift, volume, **jaar**, pagina.
2. *Mate van bewijs*: classificatie CBO voor therapiestudies.
3. *Studietype*: meta-analyse/SR, RCT, CT, cohort, patientcontrole, observationeel etc.
4. *Aantal patiënten*: totaal aantal patiënten geïncludeerd in de studie, aantal patiënten geïncludeerd in elke arm; a
5. *Patiënten kenmerken*: indien relevant: leeftijd, sexe, ethniciteit, comorbiditeit, ernst ziekte, setting.
6. *Inclusiecriteria*: indien relevant dan ook exclusiecriteria noemen.
7. *Interventie*: onderzochte interventie, procedure. Indien belangrijk duur van de behandeling specificeren.
8. *Controle/vergelijking*: placebo, andere behandeling.

9. *Lengte follow-up*: de tijdspanne dat patiënten deelnemen aan de studie, vanaf begin behandeling tot een nade remissie) of het einde van de dataverzamelingsfase is bereikt.
10. *Uitkomstmaten*: alle uitkomstmaten, ook bijwerkingen.
11. *Effectmaat*: absolute risicoreductie, relatieve risico (reductie), numbers needed to treat (NNT), numbers needed to prevent one adverse event (NNP), absolute risico's, absolute risico's in intervallen. I=interventie-groep, C=controle-groep, HR=hazard ratio, BI=betrouwbaarheidsinterval.
12. *Financieringsbronnen*: overheidssubsidie (vb. VWS), charitatief (vb. KWF), farmaceutische industrie.
13. *Overige opmerkingen*: belangrijke tekortkomingen in de studie die niet uit data in de tabel af te leiden zijn. Vraag

17. Evidencetabel: adjuvante chemotherapie

Wat is het optimale behandelingsschema voor het vroeg stadium ovariumcarcinoom?

- Leidt adjuvante chemotherapie na een (in)complete stagering tot een verbeterde prognose?
- Zo ja, wat is het optimale behandelingsschema (carboplatin/paclitaxel)?

Bibliografische referentie (1)	Mate van bewijs (2)	Studie type (3)	Aantal patiënten (4)	Patiënten kenmerken (5)	Inclusie criteria (6)	Interventie (7)	Controle (8)	Uitkomstmaten Incl follow-up (9)
Trope 2007	A1	SR Totaal 22 prospectieve gerandomi-seerde studies Per subgroep apart besproken	4626		Literatuur 1970-2006, RCT's of gecontroleerde studies of reviews	Low-risk EOC : AC (1 x melphalan , 1 x cispl) High risk EOC : AC (3 x platinum) Duur chemo : 3x CP	Geen AC Geen AC 6 x CP	Follow-up en 10 yr DFS (You (Bol OS (beid Follow up mediaan mths OS/DFS DFS (Col OS (Colo DFS(Trim OS (Trim Recurren (Bell) Overall d rate (Bell
Elit 2004	A1	SR 7 trials AC vs geen AC (2 uitgesloten)			Literatuur 1965-2004 RCT's over EOC st I (>60%)	AC (5 trials)	Geen AC	Sterfte (5 Sterfte (o / gemodi-fi chir) Recurren Recurren (optimale gemodi-fi chir)
Winter-Roach 2003	A1	SR 10 trials for meta-analysis (5x AC vs geen AC)			Literatuur 1975- 2003??, prosp. klinische trials, met beschrijving stadiering	Adjuvant chemo (4x cispl, 1x melphalan)	Geen behandeling	5 trials (n OS DFS

Trimbos 2003 J Natl Cancer Inst	A2	Meta-analyse 2 grootste RCT's	925		Zie Trimbos en Colombo 2003	Platinum gebaseerde AC	Geen AC	Follow-up mediaan DFS OS
Colombo 2003 ICON1	A2	RCT	477	1-2% st III	In: als arts twijfelde over nut chemo Exclusie: eerdere chemo of radiother, niet fit voor chemo	Platinum gebaseerde AC In principe 6 kuren	Geen AC	Follow-up mediaan DFS OS
Trimbos 2003 ACTION	A2	RCT	448	30% compleet gestageerd	Ia, Ib, gr2-3; Ic, IIa; I-IIa clear cell	Platinum gebaseerde AC Tenminste 4 kuren	Geen AC	Follow up mediaan DFS OS Incomple Incomple Complee DFS/OS
Trope 2000 Ann Oncol	B	RCT	162/ 210		St I gr 1 of gr 2/ 3 non-clear cellca, of clear cellca Exclusie >71 jr, slechte BM functie, LF, NF, eerdere chemo/ radiother, andere maligniteit, ECOG ≥3, interval ok en randomisatie >6 wkn	Carboplatin AUC 7 elke 4 wkn 6 kuren	Geen AC	Follow-up mediaan DFS 5 yr DSS
Young 1990 N Eng J Med	B	RCT	81/ 92		Ia, Ib graad 1,2 Van '76-'84 Exclusie: slechte Bmfunctie NF, LF, andere therapie dan chirurgie	Melphalan (0,2 mg/kg /dag, voor 5 dgn elke 4-6 wkn, 12 kuren)	Geen AC	Follow-up mediaan DFS 5 yr OS
Bolis 1995 Ann Oncol	B	RCT	83/ 85		Ia, Ib graad 2 of 3 Exclusie: >75 jr , eerdere chemo of maligniteit, slechte Bmfunctie, LF, NF	Cisplatin 6 kuren 50 mg/m ²	Geen AC	Follow up mediaan Kans op Survival

Bell 2006 Gyn Oncol	A2	RCT	380/457	29% incomplete stagering	Ia gr3, Ib gr 3, clear cell, Ic, II na complete resectie	6x CP P:175 mg/m2 in 3 uur C: 7,5 AUC in 30 min elke 3 wkn	3xCP	Follow-up mediaan 6.8jr Toxiciteit (3 vs 6) Gr 3-4 neurotoxiciteit Anemie gr ≥2 Granulocytopenie gr 4 Andere effecten Recurrence rate (6 vs 3) Overall death rate	2 vs 11% p<0.01 32 vs 48% p<0.01 52 vs 66% p<0.01 ?? HR=0.761 CI: 0.51-1.13 p=.18 HR=1.02 CI: 0.66-1.57	Geen uitspraak over subgroep (in)complete stagering Geen uitleg overige tox. effecten
---------------------------	----	-----	---------	--------------------------------	---	--	------	--	--	---

1. Bibliografische referentie: auteur, titel, tijdschrift, volume, jaar, pagina.
2. Mate van bewijs: classificatie CBO voor therapiestudies.
3. Studietype: meta-analyse/SR, RCT, CT, cohort, patientcontrole, observationeel etc.
4. Aantal patiënten: totaal aantal patiënten geïncludeerd in de studie, aantal patiënten geïncludeerd in elke arm; a
5. Patiënten kenmerken: indien relevant: leeftijd, sexe, ethniciteit, comorbiditeit, ernst ziekte, setting.
6. Inclusiecriteria: indien relevant dan ook exclusiecriteria noemen.
7. Interventie: onderzochte interventie, procedure. Indien belangrijk duur van de behandeling specificeren.
8. Controle/vergelijking: placebo, andere behandeling.
9. Uitkomstmaten: alle uitkomstmaten, ook bijwerkingen en follow up.
10. Effectmaat: absolute risicoreductie, relatieve risico (reductie), numbers needed to treat (NNT), numbers needed to prevent one adverse event (NNP), numbers needed to harm (NNH), numbers needed to benefit (NNB), numbers needed to do no harm (NNNH), numbers needed to avoid one adverse event (NNAE).
11. Overige opmerkingen: belangrijke tekortkomingen in de studie die niet uit data in de tabel af te leiden zijn. Vragen die niet tot uiting komen in de tabel.

SR: systemic review

OS: overall survival

DFS: disease free survival

DSS: Disease specific survival

AC: adjuvante chemo

RT: radiotherapie

HR: hazard ratio

NF: nierfunctie

LF: leverfunctie

BM: beenmerg

CI: 95% confidence interval

18. Evidencetabel: intraperitoneale chemotherapie

Leidt intraperitoneale chemotherapie bij de behandeling van gevorderd ovariumcarcinoom tot een verbeterde

Referentie (1)	Mate van bewijs (2)	Studie type (3)	Aantal patiënten (4)	Patiënten kenmerken (5)	Inclusie criteria (6)	Interventie (incl. duur, dosering) (7)	Controle (8)	Uitkomst Incl fo (9)
Elit 2007	A1	SR 7 RCT's	1806	Stadium III	Search tot 2006 Inclusie: RCT's, IP vs IP first line,	(component) IP chemotherapie	IV chemo-therapie	Surviv IV)

					FIGO III EOC, only English			Bijwer Comp (cathe QoL (
Jaaback 2007	A1	SR 8 RCT's (minder in meta-analyses)	1819	Stadium II-IV	Search: 1951-2007 Inclusie: RCT, EOC primair na debulking, alle stadia	(component) IP chemotherapie	IV chemo-therapie	Follow 46, 50 mths Surviv IV) DFS Toxic
Hess 2007	A1	SR and meta-analysis 6RCT's	1716		Search 1990-2006 Inclusie: RCT's, IP cisplatin (analyse verschillende dosis gedaan), EOC, alle stadia (wel analyse III/IV gedaan)	IP chemotherapie met tenminste cisplatin	IV chemo-therapie	Follow genoe Surviv en OS Toxic IV)

Hogberg 2001	-	Review						

1. Bibliografische referentie: **auteur**, titel, tijdschrift, volume, **jaar**, pagina.
2. Mate van bewijs: classificatie CBO voor therapiestudies.
3. Studietype: meta-analyse/SR, RCT, CT, cohort, patientcontrole, observationeel etc.
4. Aantal patiënten: totaal aantal patiënten geïncludeerd in de studie, aantal patienten geïncludeerd in elke arm; a
5. Patiënten kenmerken: indien relevant: leeftijd, sexe, ethniciteit, comorbiditeit, ernst ziekte, setting.
6. Inclusiecriteria: indien relevant dan ook exclusiecriteria noemen.
7. Interventie: onderzochte interventie, procedure. Indien belangrijk duur van de behandeling specificeren.
8. Controle/vergelijking: placebo, andere behandeling.
9. Uitkomstmaten: alle uitkomstmaten, ook bijwerkingen en follow up.
10. Effectmaat: absolute risicoreductie, relatieve risico (reductie), numbers needed to treat (NNT), numbers needed to prevent one additional adverse event (NNaD), numbers needed to harm (NNH), numbers needed to benefit (NNB), numbers needed to prevent one death (NNOD), numbers needed to prevent one disability (NNDD), numbers needed to prevent one hospitalization (NNHD), numbers needed to prevent one quality-adjusted life year (QALY) lost (NNQALY), numbers needed to prevent one quality-adjusted life year (QALY) gained (NNQALYG), numbers needed to prevent one quality-adjusted life year (QALY) lost (NNQALYL), numbers needed to prevent one quality-adjusted life year (QALY) gained (NNQALYG).
11. Overige opmerkingen: belangrijke tekortkomingen in de studie die niet uit data in de tabel af te leiden zijn. Vragen die niet tot uiting komen in de tabel.

PFS: Progression free survival

DFS: Disease free survival

OS: Overall survival

NS: niet significant

RRR: relative risk reduction

NB

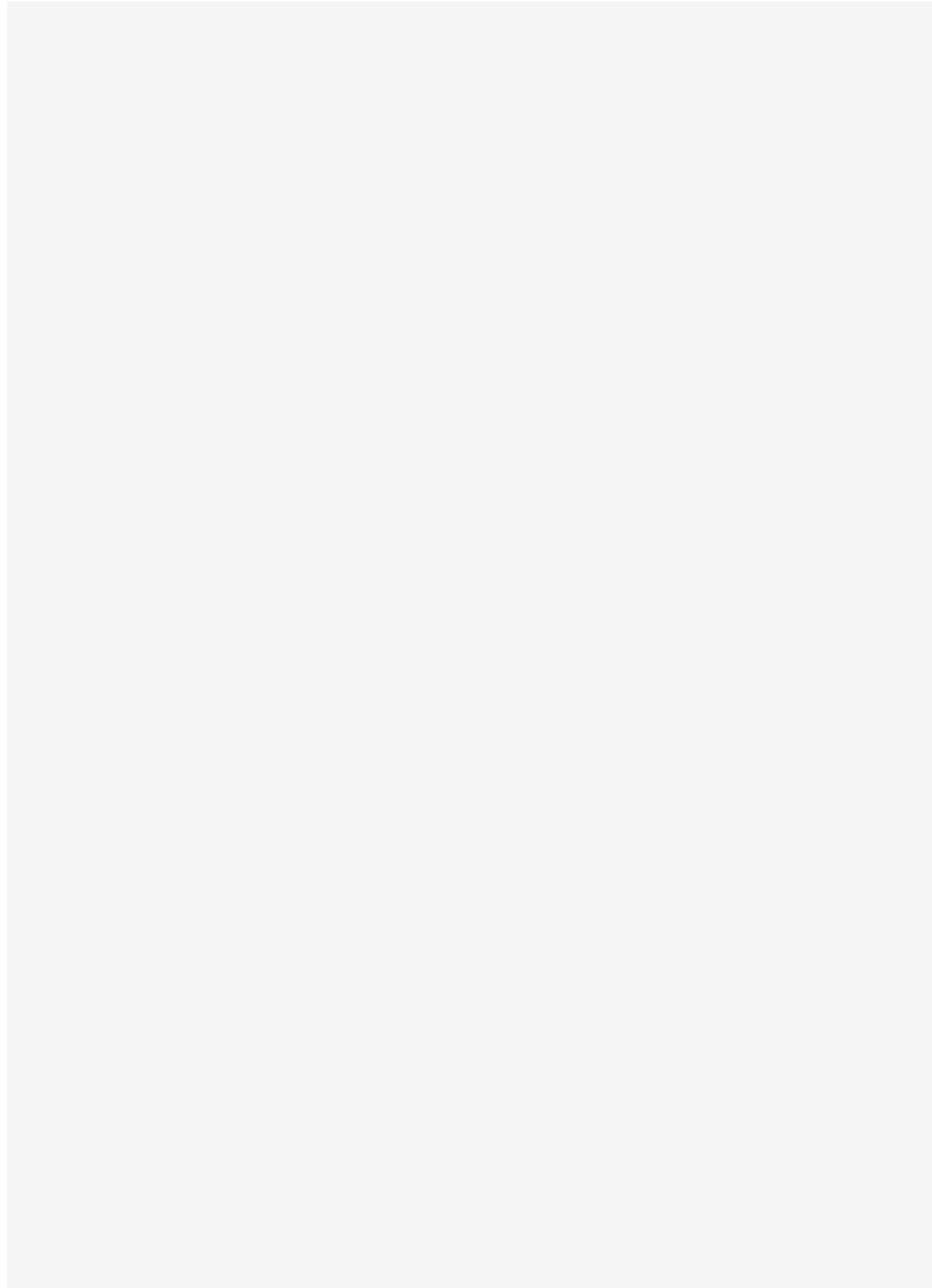
Algemeen; het betreft RCT's met wisselende therapie schemata. Het huidige gebruik van carboplatin is hierbij niet vergeleken met multiple treatment meta-analysis toegevoegd. De evidence van een dergelijke procedure moet nagezien worden.

19. Evidencetabel: chemotherapie

Inductie-chemotherapie met interventie-chirurgie of primaire debulking met adjuvante chemotherapie

Bibliografische referentie (1)	Mate van bewijs (2)	Studie type (3)	Aantal patiënten (4)	Patiënten kenmerken (5)	Inclusie criteria (6)	Interventie (incl. duur, dosering) (7)	C
Morrison J, 2007	A1	Systeematische review	1 RCT met 85 patiënten (48 geselecteerde studies)	Patiënten met epitheliaal ovariumcarcinoom stadium IIIc en IV	RCT	Primair chemotherapie met platinum met intervaldebulking (met doel tumorrest < 2 cm)	m

Bristow RE, 2007	*	Review	3 RCTs en 6 vergelijk-kende en 26 niet-vergelij-kende cohort studies	Patiënten met gevorderd stadium epitheliaal ovariumcarci-noom	RCTs en cohort-studies	Debulking na chemotherapie na mislukte primaire debulking	P d g c z d
Bristow RE, 2006	**	Meta-analyse	22 studies	In total 835 patiënten	- >90% van de studie populatie stadium III of IV -chemo-therapie met platinum -informatie over de behandeling beschikbaar	Enkele giften chemotherapie gevolgd door interval debulking	-



1. *Bibliografische referentie*: **auteur**, titel, tijdschrift, volume, **jaar**, pagina.
2. *Mate van bewijs*: classificatie CBO voor therapiestudies.
 - *geen level of evidence want onduidelijk of search en beoordeling artikelen systematisch is uitgevoerd
 - **geen level of evidence want geen studies met de hoogste level of evidence (RCT) geïnccludeerd
3. *Studietype*: meta-analyse/SR, RCT, CT, cohort, patientcontrole, observationeel etc.
4. *Aantal patiënten*: totaal aantal patiënten geïnccludeerd in de studie, aantal patiënten geïnccludeerd in elke arm; a
5. *Patiënten kenmerken*: indien relevant: leeftijd, sexe, ethniciteit, comorbiditeit, ernst ziekte, setting.
6. *Inclusiecriteria*: indien relevant dan ook exclusiecriteria noemen.
7. *Interventie*: onderzochte interventie, procedure. Indien belangrijk duur van de behandeling specificeren. *Contro*
8. placebo, andere behandeling.
9. *Lengte follow-up*: de tijdspanne dat patiënten deelnemen aan de studie, vanaf begin behandeling tot een nade (remissie) of het einde van de dataverzamelingsfase is bereikt.
10. *Uitkomstmaten*: alle uitkomstmaten, ook bijwerkingen.
11. *Effectmaat*: absolute risicoreductie, relatieve risico (reductie), numbers needed to treat (NNT), numbers needed to prevent one additional event (NNP), intervalen. I=interventie-groep, C=controle-groep
12. *Financieringsbronnen*: overheidssubsidie (vb. VWS), charitatief (vb. KWF), farmaceutische industrie.
13. *Overige opmerkingen*: belangrijke tekortkomingen in de studie die niet uit data in de tabel af te leiden zijn. Vraag die niet tot uiting komen in de tabel.

		studies 2 prosp non-randomized cohorten			EOC after disease free interval 1977-2001			Predictors of survival
Classe 2004	-	Review						
Bristow 1996	-	"SR" 5 studies, 3 retro 2 prospectieve non randomised	253		Alle studies naar secondary surgery for EOC Disease free interval >6 mths	Secondary cytoreduction	geen	Success of surgery Median disease free survival Predictors of survival Complications

Studies verschenen na 2005 (publicatie Harter)

Biblio-grafische referentie (1)	Mate van bewijs (2)	Studie type (3)	Aantal patiënten (4)	Patiënten Ken-merken (5)	Inclusie criteria (6)	Interventie (incl. duur, dosering) (7)	Controle (8)	Uitkomst Incl follow (9)
Chi 2006	C	Retrospect. cohort study	153	Median age 56,5	Recurrent OC, Aim of secondary cytoreduction	Secondary cytoreduction	geen	Follow up median: mths DFS OS (med Prognos factors for survival

Pfisterer 2005	C	Retrospect. cohort study	267	Median age 59,5	EOC Aim of maximal cytoreduction No palliative surgery Only secondary therapy	Secondary cytoreduction	geen	Follow u median months Comple resection Associat complete debulkin survival Predicto no residu multivari (absence ascites, performa status, s Predicto survival multivari (comple resection ascites, platinum chemo
Benedetti 2006	C	Prospectively cohort	47/81	EOC Median age 52	complete response prim treatment, DFI >6 mths, CA125 increasing or imaging proof of recurrence Exclusion: unresectable pre-op, bad clinical status, contradict. for extensive surg. synchronous tumor	Secondary surgery	geen	Succes o surgery Survival Predicto survival multivari
Jin Y 2006	C	Prospectively non randomised case control	54	Median age 52	EOC, pim. treatment in same hospital with (sub)optimal surgery and platinum/taxol	Secondary surgery and chemotherapy (n=23)	Chemotherapy n=28	Survival (multivar

					receiving complete remission, '90-'00			
Matsumoto 2006	C	Retrospect case control	46		EOC, completion of prim surgery and chemo, PF interval >6 mths '88-'03	Secondary surgery (n=23) and chemotherapy (n=22)	No surgery n=23	Overall s Duration Duration time pts have inte per their preferen In surger group: prognosi influence
Salani 2007	C	Retrospect cohort	55	Median age 57,7 Median interval 32 mths	EOC ≤ 5 sites pre-op Complete response prim Interval >12 months	Secondary cytoreduction	geen	Comple surgery: Predicto survival multivari interval, imaging residual disease
Santillan 2007	C	Retrospective cohort	25	EOC Surgery for isolated lymph node recurrence '97-'05	Median age 55 High grade tumour FIGO 3/4	Secondary cytoreduction for isolated nodal recurrence	geen	Follow u median 4 mths (20 Optimal surgery Median h los 100c (10-600) Hospital 4 days (2 No postc morbidity Overall survival mths Predicto survival

1. *Bibliografische referentie*: **auteur**, titel, tijdschrift, volume, **jaar**, pagina.
2. *Mate van bewijs*: classificatie CBO voor therapiestudies.
3. *Studietype*: meta-analyse/SR, RCT, CT, cohort, patientcontrole, observationeel etc.
4. *Aantal patiënten*: totaal aantal patiënten geïncludeerd in de studie, aantal patiënten geïncludeerd in elke arm; a
5. *Patiënten kenmerken*: indien relevant: leeftijd, sexe, ethniciteit, comorbiditeit, ernst ziekte, setting.
6. *Inclusiecriteria*: indien relevant dan ook exclusiecriteria noemen.
7. *Interventie*: onderzochte interventie, procedure. Indien belangrijk duur van de behandeling specificeren.
8. *Controle/vergelijking*: placebo, andere behandeling.
9. *Uitkomstmaten*: alle uitkomstmaten, ook bijwerkingen en follow up.
10. *Effectmaat*: absolute risicoreductie, relatieve risico (reductie), numbers needed to treat (NNT), numbers needed to prevent one additional event (NNP), numbers needed to harm (NNH), numbers needed to benefit (NNB), numbers needed to avoid one additional event (NNAE), numbers needed to cure (NNC), numbers needed to prevent one death (NNND), numbers needed to prevent one disability (NNPD), numbers needed to prevent one hospitalization (NNPH), numbers needed to prevent one quality-adjusted life year (QALY) lost (NNQALY), numbers needed to prevent one quality-adjusted life year (QALY) gained (NNQALYG), numbers needed to prevent one quality-adjusted life year (QALY) lost (NNQALYL), numbers needed to prevent one quality-adjusted life year (QALY) gained (NNQALYg), numbers needed to prevent one quality-adjusted life year (QALY) lost (NNQALYl), numbers needed to prevent one quality-adjusted life year (QALY) gained (NNQALYg).
11. *Overige opmerkingen*: belangrijke tekortkomingen in de studie die niet uit data in de tabel af te leiden zijn. Vraag die niet tot uiting komen in de tabel.

Er zijn dus geen RCT's of anderszins goed gecontroleerde studies van voldoende grootte uitgevoerd die de vraag beantwoorden voor geopereerde patiënten, de complete met de niet-complete gedebulkte groep. Yin en Matsumoto vergelijken wel de gecontroleerde ondergingen. Echter de aantallen zijn klein en de selectie van patiënten wordt niet beschreven. Bij alle studies speelt selectie tot een selectie gekomen is.

*De systematische reviews hadden aanvankelijk een A1 level of evidence gekregen omdat er geen beter bewijs voorhand was beschreven. Echter op advies van het CBO is het level of evidence C geworden omdat geen enkele studie die beschreven de vraag naar chirurgie bij het recidief. Men zou kunnen spreken van C1 en bij de individuele studies van C2 level of evidence. In deze manier voorkomen we dat het level wordt overschat.

Veel onderzoekers stelden zich de vraag ; welke groep geopereerde patiënten heeft de beste overleving. Deze vraag is niet van evidence. Echter dit is niet de vraag die we onszelf vooraf gesteld hebben.

21. Evidencetabel: bepaling CA 125

Leidt vroegtijdige chemotherapeutische behandeling van een recidief EOC alleen gebaseerd op een stijging van CA125 hiervan de invloed op het welzijn (kwaliteit van leven) van een patient?

Biblio-grafische referentie (1)	Mate van bewijs (2)	Studie type (3)	Aantal patiënten (4)	Patiënten kenmerken (5)	Inclusie criteria (6)	Interventie (incl. duur, dosering) (7)	Controle (8)	Uitkomstmaten (9)	Effectiviteit (10)
EORTC 55955 2008	A2	Randomised trial	?		EOC, complete remissie na prim therapie waaronder platinum chemo, nl CA 125, Exlusie: andere maligniteit, SMART MIDAS	Chemo start bij stijging CA125	Chemo start bij conventionele klin. indicatoren voor recidief		
Goonewardene 2007	-	Review	-	-	Medline search 1980-2007	-			
Lahousen 1999	C	Cohort	46 van de 107	Complete debulking, 6 kuren adjuvante platinum bevattende chemo-therapie muv St la	Patiënten met ovarium-carcinoom na prim behandeling	Combinatie v. markers (CA125, TPA, ferritin, CEA) elke 2 mnd. Boven cut off start chemotherapie en CT	Geen		

Literatuur grenzend aan onderwerp

Biblio-grafische referentie (1)	Mate van bewijs (2)	Studie type (3)	Aantal patiënten (4)	Patiënten kenmerken (5)	Inclusie criteria (6)	Interventie (incl. duur, dosering) (7)	Controle (8)	Uitkomstmaten Incl follow up (9)	Effectiviteit Res (10)
	C		69	Alle stadia					

Menczer 2006		Retrospect. cohort			Ptn in follow up na prim therapie, in complete remissie, EOC of extra ovarieel ca, voor ther. verhoogd CA125	Follow up middels CA125, lich oz, anamnese		Alleen verhoogd CA125 Symptomen en/of lich oz	37% 14%
Fehm 2005	C	Retrospect. cohort	58	Alle stadia	Ptn met recidief OC	Follow up middels CA125, lichamelijk oz, CT		CA125 verhoogd Lichamelijk oz CT Lich oz + CA125	83% 78% 80% 98%
Tuxen 2002	B	Retrospect. cohort	207/255		Pte St Ic-IV	Follow up o.a. middels CA125	Klinische detectie recidief	Efficiency CA125 om progressie vast te stellen Mediane lead time	75.7% 91-9%
Rustin 2001	C	Retrospect. cohort	88		Pte met EOC en persisterend verhoogd CA125 (>23 U/ml)	Bij follow up verdubbeling van nadir niveau van CA125	Klinische detectie recidief	Sensitiviteit (vals negatieve zijn diegene zonder verdubbeling)	94%
Rustin 1996	B	Retrospect cohort	255		Pte St Ic-IV, bepaling freq 1-6 mnd, bovengrens CA125:30 U/ml, follow up 12 mnd na stijging CA125	CA125 bepalingen tijdens follow-up	Klinische detectie recidief	CA 125 30-60 U/ml Sensitiviteit Specificiteit Fals pos waarde Fals neg waarde Mediane lead time	85.9% 91.3% 94.8% 77.8% 63 d
V/d Burg 1990 Ann Oncol 1:301-302			98			Detectie progressie met CA125, lich oz		Detectie met CA125 Detectie met CA 125 en lich oz Lead time (median en range)	73% 92% 4.5 m (0.5-

CA125, Follow-up en QoL

Biblio-grafische referentie (1)	Mate van bewijs (2)	Studie type (3)	Aantal patiënten (4)	Patiënten kenmerken (5)	Inclusie criteria (6)	Interventie (incl. duur, dosering) (7)	Controle (8)	Uitkomstmaten Incl follow up (9)	Effectiviteit Resultaten (10)
Parker 2006	B	Cohort studie	126/154	Lft: 58, 7 jr 41% college /uni 72% St III Diagn: 2,7jr	EOC ptn tijdens polikliniek bezoek, tijdens chemotherapie		-	Knowledge about OC/CA125 CA125 preoccupation Depressive	Gem 5 Sd 2.3 -10) Gem 1 Sd 8.5

					primair of bij recidief			symptoms (0-32) Anxiety-state Gem 7 Anxiety-trait Sd 8.9 Association (0-41) knowledge/ CA125 Gem 3 preoccupation and Sd 12 depressive (20-73) symptoms Gem 3 With interaction Sd 11 knowledge-CA125 (20-65) preoccupation Low Association knowl knowledge/ CA125 p=.002 preoccupation and High Anxiety state CA125 preocc p= .00 Interac p=.02 Low knowl p=.04 High CA125 preocc p=.002 Interac NS
Palmer 2006	C	Cohort studie	90/ 100		EOC ptn tijdens follow up	CA125 bepaling voor of na poli bezoek		Satisfaction with service 50% Result available at appointment 81% Happy to attend GP 74% Understanding (n=26) 82% monitoring CA125 92.3% After the change in practice Result 92.3% available at clinic 88.5% Improved quality of follow up Understanding monitoring CA12

1. Bibliografische referentie: **auteur**, titel, tijdschrift, volume, **jaar**, pagina.
2. Mate van bewijs: classificatie CBO voor therapiestudies.
3. Studietype: meta-analyse/SR, RCT, CT, cohort, patientcontrole, observationeel etc.
4. Aantal patiënten: totaal aantal patiënten geïncludeerd in de studie, aantal patiënten geïncludeerd in elke arm; a
5. Patiënten kenmerken: indien relevant: leeftijd, sexe, ethniciteit, comorbiditeit, ernst ziekte, setting.
6. Inclusiecriteria: indien relevant dan ook exclusiecriteria noemen.
7. Interventie: onderzochte interventie, procedure. Indien belangrijk duur van de behandeling specificeren.
8. Controle/vergelijking: placebo, andere behandeling.
9. Uitkomstmaten: alle uitkomstmaten, ook bijwerkingen en follow up.
10. Effectmaat: absolute risicoreductie, relatieve risico (reductie), numbers needed to treat (NNT), numbers needed to prevent one additional event (NNP), numbers needed to harm (NNH), numbers needed to benefit (NNB), intervalen.

11. Overige opmerkingen: belangrijke tekortkomingen in de studie die niet uit data in de tabel af te leiden zijn. Vragen die niet tot uiting komen in de tabel.

NB Er bestaat tot dusver geen studie die deze vraagstelling gerandomiseerd/gecontroleerd uitgezocht heeft. Ook naar de bekend die kijken naar de invloed van CA 125 bepalingen op de QoL en niet naar de invloed van eerdere therapie n.a.

22. tabel 2

Tabel 2 : Percentage "adequate debulking" met bijbehorend resultaat (overleving)

Bibliografische referentie	Aantal pat	Periode (jr)	Duur complete klinische remissie (mnd)	% adequate debulking				overleving (mnd, mediaan)				p		
				geen macr. rest	< 0,5cm	< 1 cm	< 2 cm	debulking			geen OK			
								geen macr. rest	< 0,5 cm	< 1 cm			< 2 cm	optimaal
Berek et al., 1983	32	'74-'79	0											
Morris et al., 1989	30	'77-'84	6	13%			60%			18	13,3			0,2
Teufel et al., 1991	120	'75-'88		18%										
Janicke et al., 1992	30	?	4	47%			87%	29		9	3			0,004
Segna et al., 1993	10	'80-'91	0				61%			27,1	9			0,000
Meier et al., 1993	285	'84-'90		25%										
Pecorelli et al., 1994	27	'80-'89	6	41%										
Eisenkop et al., 1995	36	'90-'94	6	83%				43			5			0,007
Vacarello et al., 1995	57	'81-'90	0		39%				> 41		23	9		< 0,0
Kuhn et al., 1998	59	'93-'96												
Lichtenegger et al., '98	63	'92-'98		22%										
Zang et al., 2004	117	'98-'01	3	9%		62%		nr		26	20			<0,0
Cormio et al., 1999	21	'90-'97	12	71%				32			9			0,02
Eisenkop et al., 2000	106	'90-'98	6	82%	85%			44,4			19,3			0,007
Gadduci et al., 2000	30	'90-'99	6	57%				37			19			0,04
Zang et al., 2000	60	'86-'97	6			38%				19	8			0,000
Munkarah et al., 2001	25	'85-'94	0	48%			72%	100,1			56,9	25,1		0,08
Scarabelli et al., 2001	149	'93-'99	6	36%		70%								< 0,0
Tay et al., 2002	46	'88-'96	0	41%		72%		38		14,5	11			0,002
Leitao et al., 2004	26	'90-'02	0	54%				36,3			10,6			<0,0

Loehr et al., 2004	52	'99-'03	6	58%				nr				17		0,00
Zang et al., 2004	117	'98-'01	3	9%				nr	26			14,5		< 0,0
Gronlund et al. 2005	38	'95-'02	0	42%				41,8				19,9		0,02
Gungor et al., 2005	44	'94-'03	6	77%				19				9		0,00
Harter et al., 2005	267	'00-'03	0	50%				45,3				19		0,00
Chi et al., 2005	153	'87-'01	6	41%	52%	66%	73%		56,2			26,7		< 0,0
Pfisterer et al., 2005	267	'00-'03	0	50%				45,3				19		
Jin et al., 2006	23	'90-'00	0					76%						
Salani et al., 2006	55	'97-'05	6	75%				50				7,2		< 0,0
Matsumoto et al., 2006	46	'88-'03	6					43%			50	35,2	18,8	
Santillan et al., 2006	25	'97-'05	6				100%	37						
Benedetti Panici et al., 07	47	'98-'03	6		79%	87%				61		19		0,02

23. tabel 3

Predictieve parameters voor wat betreft kans op complete debulking

Bibliografische referentie	Aantal pte	Complete debulking [%]	Prognostische factoren voor resectibiliteit (multivariate analyse)											
			Leef-tijd	PS	Initiele FIGO	Diff graad	Residu tumor na initiele chirurgie	TFI / DFI	Klacht-en	Serum CA125	Locali-satie	Aantal tumor lokali-satie		
Eisenkop et al., 1995	106	82	ns	+		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Zang et al., 2000	60	n.a.					+							
Gronlund et al., 2005	38	42												+
Harter et al., 2005	267	50	ns	+	+			+	ns	ns		ns		
Pfisterer et al., 2005	267	50		+	+									
Chi et al., 2006	153								+					+
Harter et al. 2006	267	50	ns	+	ns			+	ns	ns		ns		

24. Evidencetabel verpleegkundige en ondersteunende zorg

Leidt structurele begeleiding door een gespecialiseerde psychosociale hulpverlener (seksuoloog, maatschappelijk werker, oncologie, geestelijk verzorger) tot een verbeterde kwaliteit van leven bij patiënten tijdens en na de behandeling

Biblio-grafische referentie	Mate van bewijs	Studie type	Aantal ptn	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
	A1	SR	x			

Uitterhoeve Br J Cancer 2004 13;91(6):1050-62.				Gezocht in MEDLINE, Psycinf, Cinahl, publicatie tussen 1990- 2002	Psychosociale interventies, uitkomst kwaliteit van leven, kankerpatienten met hoog stadium	Psychosoc counseling gedragsthe sociale ste
Arving C, Cancer Nurs. 2007;30(3):E10-9	A2	Gerandomiseerde studie	179 (van de 425)	borstkanker die met adjuvante therapie starten	Geen psychiatrische aandoeningen of eerdere kankerdiagnosen, Zweeds kunnen begrijpen en spreken	Individuele ondersteun gespecialis oncologiev door psych
Vos PJ Patient Educ Couns. 2006 Feb;60(2):212-9.	-	Gerandomiseerde studie	67	Borstkankerpatienten	Tussen 18-70 jaar, < 4 maanden er voor chirurgie ondergaan ivm borstkanker, zonder metastasen op afstand of psychiatrische ziekten, Nederlands spreken en begrijpen	Vroege sta psycho-so groeps-inte
Chow E, Palliat Med. 2004 Jan;18(1):25-31. Review.	-	Meta-analysis	x	Gezocht in MEDLINE, Embase, Cancerlit, Cochrane, Psycinf, Cinahl, publicatie tussen 1966- 2002	psychosociale interventies, uitkomst kwaliteit v leven, kankerpatienten	psychother groepsther gedragsthe training
Balboni TA, J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):555-60.	B	Cohort	338 (van de 538)	Patiënten met hoog stadium kanker en niet aanslaan van 1e lijns chemo	Verwachte levensduur < 1 jaar, > 20 jaar, dementie of delier,	Religieuze

					geen Engels of Spaans spreken en begrijpen	
Maughan K, J Clin Nurs. 2001 Mar;10(2):221-9	B	Gerandomiseerde studie	36	Patiënten met gynaecologische kanker, gematched op leeftijd, seksuele activiteit en primaire tumor	Chirurgie gehad	Ondersteu gespecialis oncologie-
Rutledge DN, Oncol Nurs Forum. 2001 Jan-Feb;28(1):85-91	-	Cohort				Rehabilitat gespecialis oncologie-maatschap
Voogt E, Support Care Cancer. 2005 Nov;13(11):943-8.	-	Cohort	128	Patienten met niet curabele maligniteit	Patienten met niet curabele maligniteit en prognose < 2 jaar	
Howell D, Cancer Nurs. 2003 Feb;26(1):10-7.	-	Kwalitatieve studie	18, waarvan 11 met recidief	Ovariumcarcinoom-patiënten		
Howell D, Cancer Nurs. 2003 Feb;26(1):1-9.		Kwalitatieve studie	18	Ovariumcarcinoompatienten		

Sodergren K, Evid Based Nurs. 2003 Oct;6(4):126-7.	-	Commentaar					
Wenzel LB, Psycho-oncology. 2002 Mar-Apr;11(2):142-53.	-	Cohort	49	Ovariumcarcinoom-patiënten die > 5 jaar ziektevrij waren na vroeg stadium ziekte	Patienten die eerder aan de Gynecologic Oncology Group (GOG) trial #95 hadden meegedaan		Ge
Pignata S Ann Oncol. 2001;12(S3) S37-S42	-	Review		Patiënten met gynaecologische tumor.		Standaard geneeskundige behandeling van de ziekte	
Rawl S ONF 2002;29 (6): 967-975	A2	RCT	109	Patienten met net gediagnostiseerde borst-, long-, colonkanker		Computer-based interventie met gespecialiseerde oncologie verpleegkundige	Sta ver
Vos PJ Psycho-ther Psychosom 2004;73:276-285	-	RCT	61	Vrouwen met primaire niet-gemetastaseerde borstkanker		Groep met psychotherapie Groep met sociale steun	Op spe
Devine Oncol Nurs Forum 1995 ;22 : 2369-1381	A1	Meta-analyse	5326 patiënten	Interventie studies (n=98) 87% had controle groep Randomisatie bij 68%	Publicatie uit 4 databases Gepubliceerd tussen 1966-1993 Patiënten met kanker	Psycho-educatie interventie	We gro zora als

25. Evidencetabel: Effect gynaecoloog
Concentratie van de zorg

Tabel 1 effect gynaecoloog

Bibliografische referentie (1)	Mate van bewijs (2)	Studie type (3)	Aantal ptn (4)	Ptn Ken-merken (5)	Inclusie criteria (6)	Interventie (incl. duur, dosering) (7)	Convergentie (incl. dosering) (8)
Woodman, 1997	B	Verge-lijkend cohort	691	Stadium I-IV	-maligniteit ovarium -geregistreerd in North Western Cancer Registry -gediagnosticeerd in 1991 of 1992	Operatie door hoog volume gynaecoloog (≥11 casus/ 2 jaar)	Operatie door hoog volume gynaecoloog (≤5 casus/ 2 jaar)
Junor, 1999	B	Verge-lijkend cohort	1866	Stadium I-IV	-primaire maligniteit ovarium -geregistreerd in Scottish National Cancer Registry -gediagnosticeerd in 1987, 1992-1994	Operatie door gynaecologisch oncoloog	Operatie door algemeen gynaecoloog
Carney, 2002	B	Verge-lijkend cohort	848	Stadium I-IV	-epitheliaal ovariumcarcinoom -geregistreerd in Utah Cancer Registry -gediagnosticeerd tussen 1992-1998	(mede)behandeld door gynaecologisch oncoloog	Alleen behandeld door algemeen gynaecoloog
Grossi, 2002	B	Verge-lijkend cohort	562	Stadium I-IV	-epitheliaal ovariumcarcinoom -geregistreerd in Victorian Cancer Registry -gediagnosticeerd tussen 1993-1995	Operatie door gynaecologisch oncoloog	Operatie door algemeen gynaecoloog
Elit, 2002	B	Verge-lijkend cohort	3815	Stadium I-IV	-epitheliaal ovariumcarcinoom -geen neoadjuvante chemotherapie -abdominale operatie -gediagnosticeerd tussen 1992-1998	1. operatie door gynaecologisch oncoloog 2. operatie door algemeen gynaecoloog	Operatie door algemeen gynaecoloog
Engelen, 2005	B	Verge-lijkend cohort	680	Stadium I-IV	-epitheliaal ovariumcarcinoom -geregistreerd in IKN-registratie -gediagnosticeerd tussen 1994-1998	Operatie door gynaecologisch oncoloog	Operatie door algemeen gynaecoloog

Earle, 2006	B	Verge-lijkend cohort	3067	Stadium I-IV leeftijd ≥ 65 jaar	-epitheliaal ovariumcarcinoom -leeftijd ≥ 65 jaar -geregistreerd in SEER -behandeld tussen 1992 en 1999 -diagnose bij leven gesteld -maand van diagnose en operateur bekend	1. operatie door gynaecologisch oncoloog 2. operatie door algemeen gynaecoloog	Ope door
Paulsen, 2006	B	Verge-lijkend cohort	198	Stadium IIIc	-epitheliaal ovariumcarcinoom, tuba- of peritoneum-carcinoom -stadium IIIc -geregistreerd in Norwegian Cancer Registry -behandeld in 2002	Operatie door gespecialiseerd gynaecoloog	Ope door alge gyna
Schrag, 2006	B	Verge-lijkend cohort	2952	Stadium I-IV, leeftijd ≥ 65 jaar	-epitheliaal ovariumcarcinoom -leeftijd ≥ 65 jaar -geregistreerd in SEER -behandeld tussen 1992 en 1999 -diagnose bij leven gesteld -maand van diagnose, operateur en ziekenhuis bekend	Operatie door hoog-volume gynaecoloog (2.5- 7.6 operaties/ jaar)	Ope door laag gyna (0-0 oper jaar)
Shylasree, 2006	B	Pros-pec-tieve niet-interventie cohort studie	287	Stadium I-IV	-verdenking ovariumcarcinoom -verwijzing naar 1 van de 20 studie-ziekenhuizen in 1999	Operatie door gespecialiseerd gynaecoloog	Ope door alge gyna
Chan, 2007	B	Verge-lijkend cohort	1491	Stadium IC-IV	-primair epitheliaal ovariumcarcinoom -geregistreerd in California Cancer Registry -behandeld tussen 1994-1996	Operatie door gynaecologisch oncoloog	Ope door alge gyna
Vernooij, 2008	B	Verge-lijkend cohort	8621 (specialisatie operateur bekend in 1847 patiënten)	Stadium I-IV	-primair epitheliaal ovariumcarcinoom -geregistreerd in Nederlandse Kankerregistratie -gediagnosticeerd tussen 1996-2003	a. operatie door gynaecologisch oncoloog in algemeen of semi-gespecialiseerd ziekenhuis b. operatie door gynaecologisch oncoloog in gespecialiseerd	oper alge gyna in al zieke

						ziekenhuis	
Vernooij, 2008	B	Verge-lijkend cohort	1077	Stadium I-IV	-primair epitheliaal ovariumcarcinoom -geregistreerd in Nederlandse Kankerregistratie, gediagnosticeerd in 1 van de 18 studie-ziekenhuizen -gediagnosticeerd tussen 1996-2003	1. operatie door gynaecologisch oncoloog 2. operatie door hoog-volume gynaecoloog (>12 operaties/ jaar)	1. op door alge gyna 2. op door laag gyna (<=6 oper jaar)

26. Evidencetabel: effect ziekenhuis

27. Evidencetabel: Gynaecologisch oncoloog vergeleken met algemeen chirurg

Effect van gynaecoloog op totale overleving

Gynaecologisch oncoloog vergeleken met algemeen chirurg

artikel	stadium	leeftijd	Algemeen gynaecoloog versus chirurg surgeon HR (95%CI)	N	gynaecologisch oncoloog versus chirurg HR (95%CI)	N	Correctie voor	effect?
Earle, 2006	alle	≥65 jaar	0,86 (0,78-0,96)	1377	0,85 (0,76-0,95)	1017	leeftijd, stadium, comorbiditeit	nee
Elit, 2002	alle	alle	0,65 (0,53-0,79)	2061	0,7 (0,57-0,85)	909	leeftijd, metastasen, comorbiditeit	nee

Stadium = FIGO stadium

N=totale aantal

HR=hazard ratio

CI= confidence interval

Correctie voor = variabelen welke geïncludeerd zijn in de multivariabele regressie analyse

Effect?= werd prognose beïnvloedt door specialisatie niveau of volume van de gynaecoloog (naar het oordeel van de a

28. Evidencetabel: Effect van ziekenhuis op totale overleving

Effect van ziekenhuis op totale overleving

article	stadium	leeftijd	N	Definitie van gespecialiseerd ziekenhuis	HR (95%CI)	Correctie voor	effect?
Wolfe, 1997	II-IV	alle	85	opleidings ziekenhuis	0,32 (0,15-0,66)	leeftijd, stadium, ondersteunend management, complicaties van chirurgie, zwangerschappen	ja
Stockton, 2000	alle	alle	989	ziekenhuis met radiotherapie en oncologie unit	0,85 (0,74-0,99)	leeftijd, stadium	ja
	alle	alle	475	hoog volume ziekenhuis (volume niet genoemd) met radiotherapie en	1,48 (0,79-2,74)	leeftijd, stadium	nee

				oncologie unit			
	alle	alle	514	hoog volume ziekenhuis (volume niet genoemd) met radiotherapie en oncologie unit	1,03 (0,83-1,30)	leeftijd, stadium	nee
Elit, 2002	alle	≥18 jaar	3013	ziekenhuis met gynaecologisch oncoloog	0,91 (0,8-1,02)	leeftijd, metastatic status, comorbiditeit	nee
	alle	≥18 jaar	2363	ziekenhuis met intermediair volume (16-99 operaties/ jaar)	0,81 (0,7-0,94)	leeftijd, metastasen, comorbiditeit	ja
	alle	≥18 jaar	1972	ziekenhuis met hoog volume (>99 operaties/ jaar)	0,85 (0,72-1)	leeftijd, metastasen, comorbiditeit	ja
Tingulstad, 2003	stadium III+ IV, optimale debulking	leeftijd gematched, alle leeftijden	69	opleidings ziekenhuis	0,15 (0,1-0,5)	Volledigheid chemotherapie	ja
Paulsen, 2006	stadium IIIc	alle	198	opleidings ziekenhuis	0,55 (0,33-0,9)	leeftijd, graad, histologisch type, ascites, CA-125, performance status, ernstige comorbiditeit, residuale ziekte	ja
Oberaigner, 2006	alle	alle	911	hoog volume ziekenhuis (24-35 nieuwe patiënten/jaar)	0,79 (0,65-0,95)	leeftijd, histologische bevestiging, stadium, jaar van diagnose	ja
Vernooij, 2008 (2)	I-IIa	<50 jaar		Tertiair centrum met gynaecologisch oncoloog	exacte HR niet gegeven, niet significant	leeftijd	nee
	I-IIa	50-75 jaar		idem	0.58 (0.38-0.87)	leeftijd	ja
	I-IIa	>75 jaar		idem	0.57 (0.30-1.1)	leeftijd	ja
	IIb-IV	alle		idem	exacte HR niet gegeven, niet significant	leeftijd, stratificatie voor stadium	nee
Vernooij, 2008 (3)	alle	alle	1077	Tertiair centrum met gynaecologisch oncoloog		leeftijd, stadium	ja
Vernooij, 2008 (4)			1077	hoog volume ziekenhuis (>12 nieuwe patiënten/jaar)		leeftijd, stadium	
			1077	hoog volume oncologie afdeling		leeftijd, stadium	

Stadium= FIGO stadium

N=totale aantal

HR=hazard ratio

CI= confidence interval

Correctie voor = variabelen welke geïnccludeerd zijn in de multivariabele regressie analyse

Effect?= werd prognose beïnvloedt door specialisatie niveau of volume van de gynaecoloog (naar het oordeel van de a

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: oncoline@iknl.nl

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website www.oncoline.nl of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Externe links

De website www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.