

Epitheliaal Ovariumcarcinoom

Landelijke richtlijn, Versie: 2.2

Laatst gewijzigd : 15-01-2018

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: CRGO

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Epidemiologie en Etiologie	3
Pathologie	4
Screening	5
Prognose	6
Diagnostiek	7
Lichamelijk onderzoek.....	7
Laboratorium onderzoek.....	7
Beeldvormend onderzoek.....	7
Voorspelling operabiliteit.....	9
Pathologie	11
Gradering.....	11
Verslaglegging.....	12
WHO classificatie.....	12
Protocollaire verslaglegging PALGA.....	13
Behandeling	14
Behandeling laag stadium (I t/m IIa)	15
Chirurgie.....	15
Lymfklieren.....	16
Chemotherapie.....	19
Behandeling hoog stadium (IIb - IV)	22
Chirurgie.....	22
Chemotherapie.....	23
Inductiechemotherapie met interventie chirurgie.....	23
Intraperitoneale chemotherapie.....	24
HIPEC.....	26
Zorg voor gevolgen van ovariumcarcinoom (behandeling) en nacontrole	30
Nacontrole en Nazorg	32
Optreden nieuwe manifestaties na primaire behandeling.....	32
Optreden nieuwe manifestaties (laag- en hooggradig) ovariumcarcinoom.....	32
Optreden nieuwe manifestaties behandelde ovariumcarcinoom (stadium I).....	33
Cytoreductieve chirurgie.....	34
Chirurgie met chemotherapie.....	34
Vroegdetectie CA125-bepaling.....	34
Vroegdetectie lichamelijk, gynaecologisch of beeldvormende onderzoek.....	36
Langetermijn effecten.....	37
Scenario nazorg en nacontrole.....	39
Signaleren klachten, inventariseren zorg behoeften en verwijzen	42
Klachten na afronding van de in opzet curatieve behandeling.....	42
Klachten in de ziekte- en symptoomgerichte palliatieve fase.....	43
Instrumenten signaleren klachten, inventariseren zorgbehoefte.....	44
Organisatie van nazorg.....	45
Momenten signaleren van klachten en inventariseren van zorgbehoefte.....	46
Aanbod en organisatie van zorg voor gevolgen van kanker (behandeling).....	47
Verwijzen bij klachten en behoefte aan zorg.....	48

Inhoudsopgave

Recidief	51
<u>Cytoreductieve chirurgie</u>	52
Verpleegkundige en ondersteunende zorg	54
<u>Waarde structurele begeleiding</u>	54
Communicatie en voorlichting	58
Organisatie van zorg	59
TNM/FIGO classificatie	62
Indicatoren	63
Zorgpaden	64
Referenties	65
Bijlagen	78
Conclusie gebaseerd op	83
<u>Multivariate analysis</u>	99
<u>Methodologie richtlijnontwikkeling</u>	118
Notities	122
Conclusie gebaseerd op	126
.....	127

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 het hele land (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). De richtlijn is in 2009 op Oncoline verschenen. In 2012 zijn twee uitgangsvragen wegens het uitkomen van nieuwe evidence gereviseerd. Ook is toen vanwege het verschijnen van de richtlijn Herstel na kanker het hoofdstuk follow-up aangepast tot een nieuw hoofdstuk nazorg en nacontrole.

In 2018 is de module '[Zorg voor gevolgen van epitheliaal ovariumcarcinoom \(behandeling\) en nacontrole](#)' bestaand uit de modules '[Nazorg en Nacontrole](#)' en '[Signaleren van klachten, inventariseren van zorgbehoeften en verwijzen](#)' verschenen.

In december 2018 is de [module HIPEC](#) toegevoegd aan behandeling hoog stadium ovariumcarcinoom.

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](#)). Twee uitgangsvragen zijn in 2012 wegens het uitkomen van nieuwe evidence gereviseerd:

1. Welke behandeling heeft de voorkeur bij gevorderde ziekte: inductie-chemotherapie met interventie-chirurgie of primaire debulking waarna chemotherapie?

2. Leidt vroegtijdige (en op dat moment asymptomatische) opsporing van een ontwikkelend recidief ovariumcarcinoom m.b.v. bepaling CA125 tot een uiteindelijke verlengde overleving en wat is hiervan de invloed op het welzijn (kwaliteit van leven) van een patiënt?

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 IKNL, 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 in subgroepen teksten die plenair werden besproken en na verwerking van de commentaren werden geaccordeerd. De teksten van de subgroepen zijn door het redactieteam samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document. De richtlijn is door de CRGO vastgesteld en ter autorisatie aan de NVOG voorgelegd.

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](#))
- AGREE (zie [bijlage 14](#))

Epidemiologie en Etiologie

Literatuurbespreking:

Epidemiologie

De incidentie van het ovariumcarcinoom in Nederland bedraagt ongeveer 1.300 per jaar. Het aantal sterfgevallen per jaar bedraagt 1.000 [www.cijfersoverkanker.nl, 2010]. 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 ovulatieremmers 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 vijfjaars overleving van 75%-100%. De vijfjaars overleving van patiënten met een hoog stadium, FIGO IIb-IV, bedraagt 20%-60%.

Bij de lage stadia: 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 de hoge stadia, 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:

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:

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			
totaal	..			
Score	0	1		
	1	1		
	≥2	3		
				RMI = U x M x CA125

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 compleetheid 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 (2007⁸²). 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:

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, 2000⁸¹] 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 93%, sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 85%). $PPV \geq 4$ is 88% (hetgeen betekent dat 12% 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 (2004¹⁸) 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 (2004²²) 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 (2002³⁴) 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 (sensitiviteit 88%, specificiteit 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 ovariumcarcinoom kan alleen door histologisch onderzoek worden gesteld.

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

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 fertiele 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 kindervens 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:

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):

- 1: Glandulair
- 2: Papillair
- 3: Solide

Kernpolymorfie:

- 1: Gering
- 2: Matig
- 3: Sterk

Mitose activiteit per 0.345 mm²:

- 1: 0 - 9
- 2: 10 - 24
- 3: ≥ 24

Na optellen van de punten wordt de tumor ingedeeld in:

- 3 - 5: Graad 1

6 - 7: Graad 2
8 - 9: Graad 3

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:

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-stroomaal en stroomaal

- 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

Protocollaire verslaglegging PALGA

Literatuurbespreking:

PALGA werkt continue aan het optimaliseren van de pathologie diagnostiek en verslaglegging. De invoer van de standaardverslaglegging (Synoptic Reporting) in de pathologie door middel van landelijke protocollen is daarbij essentieel: voor iedere patiënt, in elk ziekenhuis in Nederland wordt dezelfde informatie verzameld en op een duidelijke en overzichtelijke manier gepresenteerd. De bespreking van iedere patiënt in het multidisciplinaire overleg kan zo optimaal verlopen. Landelijke protocollen worden regelmatig geactualiseerd, centraal gedistribueerd en automatisch geïmporteerd in de protocolomgeving van het laboratorium.

Landelijke protocollen histologie

[Adenexen](#) (voorheen Ovariumcarcinoom)

Voor informatie, ondersteuning ter plaatse en helpdesk : Paul Seegers, Stichting PALGA (tel. 088 - 04 02 700). Of stuur een bericht naar paul.seegers@palga.nl of stichting@palga.nl

Werkgroep Protocollen

Om de protocolgebruikers een platform te bieden voor overleg is de werkgroep protocollen opgericht. Dit initiatief wordt gesteund door het Bestuur van de Stichting PALGA en door de NVVP. Alle landelijke PALGA protocollen zijn goedgekeurd door de commissie beroepsuitoefening (CBU) van de NVVP.

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: 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:

- 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 richtlijn worden de behandelingen bij laag stadium en bij hoog stadium afzonderlijk weergegeven.

Behandeling laag stadium (I t/m IIa)

Literatuurbespreking:

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.

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.
- Stadiëringsbiopsien 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** 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 werkgroep 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 werkgroep 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.

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.

Literatuurbespreking:

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 lymfkliersamplinggroep, $p = 0,007$). 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) zag 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 ($n= 93$) (vijfjaars ziektevrije overleving lymfkliersampling: 95%, zonder lymfkliersampling: 62% ($p < 0,005$); 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 4 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 6.686 patiënten met een FIGO stadium I (alleen patiënten met negatieve lymfomen werden geïnccludeerd). Zij vonden een significant hogere vijfjaars overleving in de patiënten die een lymfadenectomie hadden ondergaan t.o.v. de patiënten zonder lymfadenectomie (respectievelijk 93% vs. 87%, ($p < 0,001$)). 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% en 87%; $p < 0,001$). 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 (2006³⁴) 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 iliacale vaten, rond de externe iliacale 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:

De werkgroep adviseert om bij het lage stadium ovariumcarcinoom een complete chirurgische (her)stadiëring te verrichten. Wanneer een complete (her)stadiëring niet uitvoerbaar is, adviseert de werkgroep 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 beveelt de commissie een expectatief beleid aan (alleen chirurgie). Ten aanzien van specifiek de graad 3 tumoren kon in de werkgroep 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:

Inleiding

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.

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

De plaats van adjuvante chemotherapie (AC) is wereldwijd nog steeds controversieel. Twee grote gerandomiseerde studies (ICON1 en ACTION) 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]. Bij de lange termijn resultaten van ICON1 (follow-up duur van negen jaar) 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 recidiefrije 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 recidiefrije 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 1998⁵¹] 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 (HR 2,31; $p = 0,03$) en ziektevrije overleving (HR 1,82; $p = 0,04$) 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 sterftcijfer 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 2: 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: A2 Elit 2004²⁰, Winter 2003⁶⁰,

B 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 werkgroep 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 Mening van de werkgroep

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: B 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.

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 infracolische 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

Van de Burg (1995¹¹) toonde aan dat na suboptimale primaire cytoreductieve chirurgie, intervaldebulking tot een verlenging van de (ziektevrije) overleving leidde. 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.

Inductiechemotherapie met interventie chirurgie

Aanbevelingen:

Drie kuren neoadjuvante platinum bevattende chemotherapie gevolgd door interval debulking en nog minstens 3 kuren platinumbevattende chemotherapie is de behandeling van voorkeur wegens een lagere morbiditeit en een vergelijkbare overleving ten opzichte van primaire debulking gevolgd door minstens 6 kuren platinum bevattende chemotherapie.

Literatuurbespreking:

Sinds de vorige versie van deze richtlijn zijn intussen de resultaten van de EORTC 55971 studie [Vergote, 2010¹⁰⁰] verschenen. Hierin werden 670 vrouwen met een stadium IIIC of IV invasief epitheliaal ovariumcarcinoom, peritoneaal carcinoom of tubacarcinoom gerandomiseerd tussen primaire debulking gevolgd door ≥ 6 kuren van een platinum bevattende chemotherapie (± interval debulking chirurgie) (n=336) en 3 kuren neoadjuvante platinum bevattende chemotherapie gevolgd door interval debulking en ≥ 3 kuren platinum bevattende chemotherapie (n=334). De mediane totale overleving (29 vs. 30 maanden) en progressievrije overleving (12 maanden in beide groepen) verschilden niet tussen beide behandelgroepen. Alleen in de subgroep analyse leek bij patiënten met een metastatische tumor < 5 cm de totale overleving iets beter met primaire debulking (HR 0,64; 95%CI 0,45-0,93). Complete resectie van alle macroscopische tumor bleek de belangrijkste onafhankelijke prognostische factor voor overleving, ongeacht het tijdstip van chirurgie.

Na primaire debulking had 42% van de patiënten restlaesies kleiner of gelijk aan 1 cm en na interval debulking 81% van de patiënten.

Neoadjuvante chemotherapie met interval debulking ging gepaard met significant minder complicaties [Vergote, 2010¹⁰⁰]. Postoperatieve sterfte was hoger in de groep behandeld met primaire debulking (2,5% vs. 0,7%, net als het aantal graad 3-4 bloedingen (7,4% vs. 4,1%), infecties (8,1% vs. 1,7%) en veneuze complicaties (2,6% vs. 0%). Levenskwaliteit gemeten met de QLQ-C30 vragenlijst verschilde niet significant tussen beide behandelgroepen.

De overlevingscijfers van de EORTC 55971 studie komen overeen met de kleine gerandomiseerde studie van Liu (2004¹⁰²), die eerder al werd geïnccludeerd in de Cochrane review van Morrison (2007¹⁰³). Ook hier werd geen verschil in mediane totale overleving gevonden tussen primaire debulking en interval debulking (25 vs. 26 maanden, $p > 0,05$). Deze studie was echter duidelijk van minder goede methodologische kwaliteit.

Conclusies:

Primaire debulking uitgevoerd vóór minstens 6 kuren platinum bevattende chemotherapie of debulking uitgevoerd na 3 kuren neoadjuvante platinum bevattende chemotherapie en gevolgd door minstens 3 kuren adjuvante platinum bevattende chemotherapie resulteert in een vergelijkbare overleving.

Niveau 2: A2 Vergote 2010¹⁴²; B Liu 2004¹⁰²

Complete resectie van alle macroscopische tumor bij de primaire chirurgie of na neoadjuvante chemotherapie van een stadium IIIC of IV invasief epitheliaal ovariumcarcinoom is de belangrijkste prognostische factor voor totale overleving, ongeacht het tijdstip van chirurgie.

Niveau 3: A2 Vergote 2010¹⁴²

Neoadjuvante chemotherapie met interval debulking gevolgd door chemotherapie gaat gepaard met significant minder peri- en postoperatieve complicaties dan primaire debulking gevolgd door minstens 6 kuren platinum bevattende chemotherapie.

Niveau 3: A2 Vergote 2010¹⁴²

Overwegingen:

In de Cochrane review van Morrison (2007¹⁰³) wordt melding gemaakt van nog 2 andere lopende studies. Kumar (2010¹⁰¹) presenteerde de resultaten intussen op het IGCS congres in Praag. 139 patiënten met stadium IIIC of IV ovariumcarcinoom werden gerandomiseerd tussen primaire debulking gevolgd door platinum bevattende chemotherapie ($n=68$) en neoadjuvante platinum bevattende chemotherapie gevolgd door interval debulking ($n=71$). Ook hier verschilden de mediane totale overleving (39 vs. 41 maanden) en progressievrije overleving (12 vs. 13 maanden) niet tussen beide behandelgroepen.

De resultaten van de CHORUS studie (NCT00075712) zijn nog niet bekend gemaakt.

De search identificeerde nog een derde lopende studie in Japan [Onda 2008¹⁰⁴]. De recrutering voor deze studie startte in november 2006. De onderzoekers mikken op een inclusie van 300 vrouwen met stadium IIIC of IV ovariumcarcinoom, peritoneaal carcinoom of tubacarcinoom.

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.

Op www.sibopmaat.nl vindt u achtergrondinformatie omtrent de schema's en bijwerkingen van [carboplatin/taxol](#) en [cisplatin/taxol](#)

Literatuurbespreking:

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 geïnccludeerd, 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 1996⁸¹, 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 ≤ 1 cm) 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.

HIPEC

Aanbevelingen:

Uitgangsvraag

Welke plaats heeft HIPEC in de behandeling van patiënten met een stadium III primair epitheliaal ovariumcarcinoom?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Geeft behandeling met cytoreductieve chirurgie en HIPEC een verlengde recidief-vrije overleving voor patiënten met een primair stadium III epitheliaal ovariumcarcinoom?
2. Geeft behandeling met cytoreductieve chirurgie en HIPEC een verlengde algehele overleving voor patiënten met een primair stadium III epitheliaal ovariumcarcinoom?
3. Geeft behandeling met cytoreductieve chirurgie en HIPEC meer toxiciteit dan behandeling zonder HIPEC?

Aanbeveling

Voor patiënten met primair FIGO stadium III ovariumcarcinoom bij wie behandeling met neo-adjuvante chemotherapie en intervaldebulking noodzakelijk is, dient behandeling met HIPEC te worden aangeboden zoals beschreven in de betreffende studie door van Driel et al, 2018 ¹⁵⁶.

Literatuurbespreking:

Inleiding

Gevorderd stadium epitheliaal ovariumcarcinoom wordt behandeld door een combinatie van cytoreductieve chirurgie (debulking) en platinum-houdende chemotherapie (meestal carboplatin en paclitaxel). Er wordt ofwel een primaire debulking verricht waarna er aanvullend 6 kuren chemotherapie worden gegeven, of er wordt gestart met 3 kuren chemotherapie gevolgd door een interval debulking, waarna nog 3 kuren chemotherapie volgen [Wright 2016]¹⁵⁹. Het doel van de debulking operatie is om alle zichtbare ziekte te verwijderen, dit wordt een "complete debulking" genoemd. Wanneer na de operatie de restlaesies <1 cm zijn, wordt er gesproken van een "optimale debulking". De hoeveelheid restziekte en debulkingsoperatie heeft een directe relatie met de overleving [Bristow 2002].¹⁴⁸

Het uitvoeren van een primaire debulking heeft de voorkeur. Wanneer een complete/optimale primaire debulking echter bij diagnose niet mogelijk wordt geacht, wordt er gekozen om te starten met neo-adjuvante chemotherapie en een intervaldebulking.

Ondanks maximale behandeling, is de vijfjaarsoverleving van de totale groep patiënten met een ovariumcarcinoom in Nederland 37,5% (95% CI: 36,2-38,7) [Allemani 2018].¹⁴⁶

Na een primaire debulking wordt de chemotherapie in de meeste gevallen intraveneus gegeven. Daarnaast zijn er gerandomiseerde studies die hebben aangetoond dat, wanneer de chemotherapie wordt gegeven via een peritoneale verblijfskatheter in aansluiting op een primaire complete of optimale debulking, dit tot een betere overleving leidt voor patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom [Armstrong 2006¹⁴⁷; Jaaback 2016¹⁵²]. Omdat deze manier van toedienen van chemotherapie via een verblijfskatheter gepaard gaat met meer complicaties en bijwerkingen is deze vorm van toediening niet algemeen geaccepteerd [Walker 2006]¹⁵⁷.

Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) is een techniek waarbij het gehele peritoneale oppervlak peroperatief wordt gespoeld met verwarmde chemotherapie. Theoretisch gezien is dit het meest effectief voor microscopisch achtergebleven restziekten na een debulkingoperatie en wordt er een betere intra-abdominale verdeling van de chemotherapie bereikt. Het verhitten van de chemotherapie geeft een versterkt cytotoxisch effect [Ohno 1994]¹⁵⁴. Recente literatuur laat zien dat HIPEC leidt tot een verbeterde overleving van een bepaalde groep patiënten met een hoog stadium ovariumcarcinoom.

In deze module willen we middels een gestructureerd literatuur onderzoek volgens de GRADE-methode vaststellen of deze procedure aan de behandeling van een gevorderd stadium primair epitheliaal ovariumcarcinoom moet worden toegevoegd.

Literatuurbeschrijving

Beschrijving studies

In de bijlagen 40 en 41 is de uitgebreide literatuursearch en selectie van artikelen beschreven. Van de 307 resultaten werden 54 artikelen voorgeselecteerd op basis van titel en abstract. Er werd één gerandomiseerde fase III studie geselecteerd, welke was gepowered op analyse van de recidief-vrije overleving [Van Driel 2018]¹⁵⁶. In deze studie werden 245 patiënten met een primair stadium III ovariumcarcinoom bij wie behandeling met neo-adjuvante chemotherapie en intervaldebulking noodzakelijk was na 3 kuren chemotherapie gerandomiseerd tussen een intervaldebulking met of zonder HIPEC (OVHIPEC studie). In de studie-arm werd HIPEC uitgevoerd aan het eind van een complete/optimale debulking met gebruik van cisplatin (100 mg/m²) waarbij de spoeling bij een temperatuur van 40°C gedurende 90 minuten werd uitgevoerd. Om nierschade te voorkomen werd er tijdens de HIPEC en 6 uur hierna intraveneus natrium thiosulfaat gegeven. Na intervaldebulking met of zonder HIPEC, werden de patiënten behandeld met 3 kuren adjuvante chemotherapie. Patiënten werden gevolgd gedurende 5 jaar, met reguliere controles op specifieke tijden, inclusief geplande bepalingen van tumormarkers en CT-scans. Toxiciteit werd gescoord aan de hand van de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE). Kwaliteit van leven werd gemeten aan de hand van de volgende European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) vragenlijsten: de Core-30 vragenlijst (QLQ-C30), de ovariumcarcinoom module (QLQ-OV28) en de colorectaal carcinoom module (QLQ-CR38).

Resultaten

Ziektevrije en algehele overleving

De multicenter fase III studie, uitgevoerd door Van Driel et al., heeft patiënten met een primair stadium III epitheliaal ovariumcarcinoom gerandomiseerd om een intervaldebulking met of zonder HIPEC te ondergaan. De studie had een open-label design, waarbij patiënten na 3 kuren neo-adjuvante chemotherapie peroperatief werden gerandomiseerd, wanneer een complete of optimale debulking was bereikt. Er werden 122 patiënten behandeld met HIPEC met cisplatin (100 mg/m²) gedurende 90 minuten. In de intervaldebulking groep (de controle-arm), had 89% een recidief, vergeleken met 81% in de groep behandeld met intervaldebulking en HIPEC (HIPEC-arm) (HR 0,66; 95% BI, 0,50-0,87; p=0,003). De mediane recidief-vrije overleving was 10,7 maanden in de controle-arm en 14,2 maanden in de HIPEC-arm (Van Driel et al., 2018).

Bij een mediane follow-up van 4,7 jaar was 62% in de controle-arm en 50% in de HIPEC-arm overleden (HR 0,67; 95% BI, 0,48-0,94; p=0,02). De mediane overleving was 33,9 maanden in de controle-arm en 45,7 maanden voor de HIPEC-arm.

De driejaarsoverleving in de OVHIPEC-1 studie was 48% (95% BetrouwbaarheidsInterval [BI] 39 tot 58) in de controle-arm en 62% (95% BI 54 tot 72) in de HIPEC-arm.

Toxiciteit

Uit de studie van Van Driel et al. blijkt dat behandeling met HIPEC gepaard ging met een langere OK-tijd veroorzaakt door de toevoeging van HIPEC (mediane OK duur: 192 min. vs. 338 min.), en een dag IC-opname. Ernstige toxiciteit (graad 3-4) werd gezien in 30 patiënten (25%) in de controle-arm, en in 32 (27%) in de arm behandeld met intervaldebulking en HIPEC. Eén patiënt in de controle-groep overleed

binnen 30 dagen na de operatie.

In totaal werd er in 59 patiënten een darmresectie uitgevoerd (30 in de controle-groep, 29 in de HIPEC-groep). Binnen de groep die een darmresectie onderging, werd er vaker een stoma geplaatst in de groep die HIPEC onderging (21/29 patiënten [72%] vs 13/30 [43%], $p=0,04$). Alhoewel er geen bewijs is dat een anastomose na HIPEC ook daadwerkelijk leidt tot meer complicaties, zijn de precieze redenen voor het aanleggen van een - al dan niet tijdelijk - stoma niet bekend.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de ziektevrije overleving werd gedefinieerd als “hoog”. Er is één gerandomiseerde studie uitgevoerd met hoge kwaliteit.

De bewijskracht voor de algehele overleving werd gedefinieerd als “hoog”. Er is één gerandomiseerde studie uitgevoerd met hoge kwaliteit.

De bewijskracht voor toxiciteit gerelateerd aan HIPEC werd gedefinieerd als “matig”. Er is één gerandomiseerde studie uitgevoerd met hoge kwaliteit, die niet primair gepowered was op toxiciteit.

Voor meer informatie over:

- Doelstelling, doelgroep en samenstelling werkgroep: (zie [bijlage 39](#))
- Zoekstrategie / zoekverantwoording: (zie [bijlage 40](#))
- Overzicht literatuur / Evidence tabellen: (zie [bijlage 41](#))
- Verantwoording: (zie [bijlage 42](#))
- Implementatie: (zie [bijlage 43](#))
- Kennishiaten: (zie [bijlage 44](#))
- Organisatie van zorg: (zie [bijlage 45](#))

Conclusies:

Conclusies

Hoog GRADE

Bij patiënten met een primair stadium III ovariumcarcinoom bij wie na behandeling met neo-adjuvante chemotherapie een complete of optimale intervaldebulking mogelijk is, geeft een behandeling met een complete/optimale intervaldebulking in combinatie met HIPEC betere ziektevrije overleving dan complete/optimale intervaldebulking alleen.

Van Driel, 2018¹⁵⁶

Hoog GRADE

Bij patiënten met een primair stadium III ovariumcarcinoom bij wie na behandeling met neo-adjuvante chemotherapie een complete of optimale intervaldebulking mogelijk is, geeft een behandeling met een complete/optimale intervaldebulking in combinatie met HIPEC betere algehele overleving dan complete/optimale intervaldebulking alleen.

Van Driel, 2018¹⁵⁶

Matig GRADE

Er zijn geen redenen om aan te nemen dat behandeling met complete/optimale intervaldebulking in combinatie met HIPEC leidt tot meer bijwerkingen en complicaties dan complete/optimale intervaldebulking alleen, wanneer de juiste maatregelen genomen worden.

Van Driel, 2018¹⁵⁶

Overwegingen:

Ondanks maximale behandeling middels een complete of optimale debulking en platinumbevattende chemotherapie, heeft 80% van de patiënten met een hoog stadium ovariumcarcinoom binnen 2 jaar een recidief.

In een gerandomiseerde studie leidde behandeling met intervaldebulking en HIPEC tot langere ziektevrije- en algehele overleving vergeleken met behandeling zonder HIPEC [Van Driel 2018]¹⁵⁶. Ook prospectieve case-controle studies met lagere patiëntaantallen lieten een winst in ziektevrije- en algehele overleving

zien, hoewel vaak de mediane overleving niet werd bereikt, en overleving werd weergegeven in percentage na een bepaalde periode. Bovendien geven deze studies een hoog risico op selectiebias [Cascales-Campos 2014¹⁴⁹; Fagotti 2012¹⁵⁰; Gori 2005¹⁵¹; Kim 2010¹⁵³; Ryu 2004¹⁵⁵; Warschkow 2012¹⁵⁸]. Ondanks deze beperking in de literatuur, wordt er uitgegaan van een verbetering in overleving voor patiënten behandeld met een debulking en HIPEC, zonder dat dit gepaard gaat met meer (postoperatieve) toxiciteit.

De bovengenoemde studies includeren patiënten met verschillende ziektestadia, waarbij patiënten worden behandeld met HIPEC in combinatie met een primaire- of een intervaldebulking. HIPEC wordt uitgevoerd met verschillende middelen en doseringen. Bovendien wordt HIPEC in de meerderheid van de gevallen uitgevoerd wanneer er een complete of optimale debulking werd bereikt. In deze richtlijn worden aanbevelingen gedaan op basis van gerandomiseerde studies. In de gerandomiseerde studie die in deze richtlijn is beoordeeld werden enkel patiënten geïnccludeerd met stadium III ziekte, die door uitgebreidheid van ziekte een intervaldebulking moesten ondergaan. Het advies is gericht op deze specifieke groep patiënten. In de studie is een leeftijdsgrens aangehouden van 76 jaar, alhoewel het in de praktijk zinvoller lijkt om te kijken naar de performance status zoals weergegeven met behulp van de WHO-classificatie WHO 0-1 wat ook één van de inclusiecriteria was.

Op basis van de bewijskracht van de huidige literatuur, wordt aanbevolen om behandeling met HIPEC aan te bieden in combinatie met een intervaldebulking, wanneer een complete- of optimale intervaldebulking wordt bereikt. Deze aanbeveling geldt voor patiënten met stadium III ziekte waarbij vanwege uitgebreidheid van de ziekte een uitgebreide primaire debulking niet haalbaar wordt geacht. HIPEC dient te worden uitgevoerd met gebruik van cisplatin als spoelmiddel, met een dosering van 100 mg/m² en een abdominale temperatuur van 40°C gedurende 90 minuten, waarbij volgens protocol natrium thiosulfaat wordt toegediend ter preventie van nefrotoxiciteit.

Zorg voor gevolgen van ovariumcarcinoom (behandeling) en nacontrole

Literatuurbespreking:

De module 'Zorg voor gevolgen van ovariumcarcinoom (behandeling) en nacontrole' is onderdeel van de revisie van de module 'Nacontrole en nazorg' van de evidence based richtlijn Epitheliaal Ovariumcarcinoom. Deze module heeft als doel te komen tot integrale zorg voor de patiënt met kanker tijdens en na afloop van de in opzet curatieve behandeling van kanker en in de palliatieve fase.

De submodule 'Signaleren van klachten, inventariseren van zorgbehoefte en verwijzen' is niet tumorspecifiek uitgewerkt voor de richtlijn Ovariumcarcinoom. Deze submodule omvat een selectie van de meest relevante informatie voor de primaire oncologische behandelaars uit de evidence based richtlijnen '[Detecteren behoefte psychosociale zorg](#)' (versie 2.0), '[Medische specialistische revalidatie bij oncologie](#)' (versie 2.0) en '[Herstel na Kanker](#)' (versie 1.0). De verantwoording (o.a. samenstelling werkgroep, gebruikte methodiek en literatuurlijst) is te vinden in de onderliggende modules van de betreffende richtlijnen.

Inhoud van de richtlijnen:

- De richtlijn '[Detecteren behoefte psychosociale zorg](#)' geeft aanbevelingen voor het systematisch detecteren van de behoefte aan en verwijzing naar psychosociale, paramedische of revalidatiezorg voor basisbehandelaars (medisch specialisten, verpleegkundigen, specialisten, etc.).
- De richtlijn '[Medische specialistische revalidatie bij oncologie](#)' geeft daarop aansluitend aanbevelingen voor basisbehandelaars voor een duidelijke indicatiestelling en medisch specialistische revalidatie bij oncologie 'op maat' tijdens en na de in opzet curatieve behandeling, maar ook in de palliatieve fase. Aangevuld met aanbevelingen voor de aanbieders van medisch specialistische revalidatie bij oncologie over de invulling van medisch specialistische revalidatie bij oncologie.
- De richtlijn '[Herstel na Kanker](#)' biedt handvatten om de nazorg in het eerste jaar na afloop van de kankerbehandeling, waarin de meeste gevolgen van kanker zich voordoen, in te vullen. Deze richtlijn geeft aanbevelingen voor goede nazorg die bestaat uit 1) signaleren, begeleiden en behandelen van de gevolgen van de kanker (behandeling), 2) detecteren van recidieven. De richtlijn adviseert om informatie en afspraken over nazorg vast te leggen in een individueel nazorgplan (zie [bijlage 38](#)), nazorg tijdig te heroverwegen en de inrichting van de nazorg meer doelmatig in te vullen.

De submodule 'Detecteren nieuwe manifestaties na primaire behandeling ovariumcarcinoom' was deels reeds tumorspecifiek uitgewerkt voor de richtlijn Epitheliaal Ovariumcarcinoom in 2012 ('optreden nieuwe manifestaties behandelde kanker', 'behandeleffectiviteit bij recidieven' en 'diagnostiek recidieven'). In 2015/2016 zijn de submodules 'Optreden nieuwe manifestaties behandelde ovariumcarcinoom', 'Lichamelijk en gynaecologisch onderzoek of beeldvormende technieken', 'en de submodule 'Late effecten' evidence based uitgewerkt. De module 'Effectieve behandeling voor nieuwe manifestaties behandelde kanker' is deels gebaseerd op de evidence based tekst uit 2012 en deels consensus based uitgewerkt in afstemming met de richtlijnwerkgroep. Voor de submodule 'Diagnostiek nieuwe manifestaties ovariumcarcinoom' wordt verwezen naar elders in deze richtlijn. Op basis van de op deze manier uitgewerkte submodules heeft de richtlijnwerkgroep een scenario voor vroege detectie opgesteld en zijn er voor late effecten van behandelingen aanbevelingen gedaan.

De werkgroep signaleert de behoefte om de submodule 'Signaleren van klachten, inventariseren van zorgbehoefte en verwijzen' in de toekomst tumorspecifiek evidence based uit te werken.

Voor meer informatie:

Algemene gegevens (zie [bijlage 29](#))

Doel en doelgroep (zie [bijlage 30](#))

Samenstelling en onafhankelijkheid werkgroep (zie [bijlage 31](#))

Uitgangsvragen (zie [bijlage 32](#))

Zoekstrategie uitgangsvragen (EB) (zie [bijlage 33](#))

Evidence tabellen (zie [bijlage 34](#))

Geldigheid (zie [bijlage 35](#))

Implementatie (zie [bijlage 36](#))

Kennishiaten (zie [bijlage 37](#))

Voorbeeld persoonlijk nazorgplan eierstokkanker (zie [bijlage 38](#))

Nacontrole en Nazorg

Aanbevelingen:

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.

Optreden nieuwe manifestaties na primaire behandeling

Literatuurbespreking:

In deze submodule is voor patiënten met ovariumcarcinoom uitgewerkt welk scenario voor vroege detectie van nieuwe manifestaties na primaire behandeling ovariumcarcinoom wordt aanbevolen. Als we over nieuwe manifestaties spreken, volgen we de richtlijn Herstel na Kanker. Deze benoemt naast de detectie van locoregionale recidieven, ook detectie van metastasen op afstand en ook tweede primaire tumoren voordat er klachten zijn. Het scenario voor vroege detectie is tot stand gekomen door beantwoording van de vragen wanneer recidieven kunnen optreden, wat de effectiviteit is van de behandeling van deze recidieven, of eerder detecteren de behandel-effectiviteit vergroot en welke diagnostiek beschikbaar is om recidieven te detecteren.

Conclusies:

Vroege detectie dient alleen plaats te vinden bij winst in duur of kwaliteit van leven en moet worden uitgevoerd in een programmatische aanpak.

[Niveau 4](#): D Gezondheidsraad 2007

Bron: module 'Detectie nieuwe manifestaties' uit de richtlijn 'Herstel na kanker'

Optreden nieuwe manifestaties (laag- en hooggradig) ovariumcarcinoom

Aanbevelingen:

Uitgangsvraag (EB 2015)

Op welk termijn kunnen nieuwe manifestaties (lokale of regionale recidieven, afstandsmetastasen) van het hoog- en laaggradige ovariumcarcinoom optreden?

Aanbeveling

Het recidief bij ovariumcarcinoom treedt in veel gevallen op binnen de eerste 3 jaar, waarbij de kans op een recidief groter is bij een hooggradig carcinoom dan bij een laaggradig carcinoom.

Literatuurbespreking:

Er is geen recente literatuur gevonden over de termijn van optreden van nieuwe manifestaties van het hoog- en laaggradige ovariumcarcinoom.

Conclusies:

Na 2009 is er geen literatuur gevonden waarin de termijn van optreden van nieuwe manifestaties van een hooggradig ovariumcarcinoom is beschreven.

Na 2009 is er geen literatuur gevonden waarin de termijn van optreden van nieuwe manifestaties van een laaggradig ovariumcarcinoom is beschreven.

Overwegingen:

De meeste recidieven worden gezien in de eerste drie jaar na het einde van de primaire behandeling, waarbij het vermoeden is dat het bij hooggradige carcinomen eerder optreedt dan bij laaggradige carcinomen.

Dit wordt bevestigd in de literatuur over het laag stadium ovariumcarcinoom. Binnen laag-stadium ovariumcarcinoom kennen patiënten met een laaggradig ovariumcarcinoom een betere progressie-vrije overleving dan patiënten met een hooggradig ovariumcarcinoom [Park 2012¹³², Lee 2015¹²¹]. Binnen hoog-stadium ovariumcarcinoom is de literatuur inconsistent over verschil in ziektevrije overleving tussen laag- en hooggradig ovariumcarcinoom [Muraji 2013¹²⁷, Winter 2007¹⁴⁴]. Binnen de hierboven genoemde studies was de termijn van optreden van recidief helaas niet gerapporteerd.

Optreden nieuwe manifestaties behandelde ovariumcarcinoom (stadium I)**Aanbevelingen:**

Uitgangsvraag (EB 2015)

Op welk termijn kunnen nieuwe manifestaties (lokale of regionale recidieven, afstandsmetastasen) van stadium I ovariumcarcinoom optreden?

Aanbeveling

Bij één op de drie patiënten met een laagstadium ovariumcarcinoom (mits goed gestadiëerd) treden nieuwe manifestaties op in de eerste vijf jaar na behandeling. Bij patiënten met hoogstadium ovariumcarcinoom is de recidiefkans binnen vijf jaar, negen op de tien. Indien een recidief optreedt, bij zowel laag- als hoogstadium ovariumcarcinoom, treedt dit voornamelijk in de eerste drie jaar na de behandeling op.

Literatuurbespreking:

Er werden 7 relevante studies geselecteerd uit de studies die in 2010 of later werden gepubliceerd [Bamias 2011¹⁰⁶, Hoskins 2012¹¹⁵, Kajiyama 2014¹¹⁶, Matsuo 2014¹²⁵, Paulsen 2011¹³³, Takeda 2012¹³⁹, Wu 2010¹⁴⁵]. In totaal werden er 1477 patiënten geïncludeerd, waarvan in het merendeel van de studies onduidelijk is welk percentage van de geïncludeerde patiënten volledig gestadiëerd is. In de meeste studies is de 5-jaars recidiefvrije overleving gerapporteerd en deze varieerde van 67% in een patiëntengroep met ovariumcarcinoom stadium IC [Hoskins 2012¹¹⁵] tot 89% in een patiëntengroep met stadium I ovariumcarcinoom [Paulsen 2011¹³³]. Dit hoogste percentage kwam in twee leeftijdscategorieën voor namelijk jonger dan 45 jaar en de groep 45-54 jaar [Paulsen 2011¹³³].

Conclusies:

De recidiefvrije 5-jaars overleving van patiënten met stadium I ovariumcarcinoom varieerde van 67% tot 89%.

Niveau 3: Bamias 2011¹⁰⁶, Hoskins 2012¹¹⁵, Kajiyama 2014¹¹⁶, Matsuo 2014¹²⁵, Paulsen 2011¹³³, Takeda 2012¹³⁹, Wu 2010¹⁴⁵

Overwegingen:

De kans op recidief is 10% bij stadium I ovariumcarcinoom en neemt toe tot bijna 90% bij stadium IV [Ovarian Cancer National Alliance¹²⁹].

Bij zowel laag- als hoogstadium ovariumcarcinoom treedt een recidief voornamelijk in de eerste drie jaar na de behandeling op. De helft van alle recidieven na hoogstadium ovariumcarcinoom treedt op in het eerste jaar na behandeling. Dit wordt ondersteund door de literatuur. Na 3 jaar is er bij bijna alle hoogstadium patiënten een recidief van de ziekte opgetreden [Vergote 2010¹⁴², Kehoe 2015¹¹⁸].

Cytoreductieve chirurgie

Aanbevelingen:

Uitgangsvraag (EB 2009 + 2012)

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

Zie voor aanbevelingen de richtlijn [Epitheliaal ovariumcarcinoom/recidief/cytoreductieve chirurgie](#).

Literatuurbespreking:

De werkgroep verwacht op basis van expertise dat er geen literatuur voor dit onderwerp voor handen is en heeft derhalve besloten voor deze uitgangsvraag geen systematisch literatuuronderzoek uit te voeren.

Conclusies:

Er is geen conclusie vanuit de literatuur.

Overwegingen:

Geen.

Chirurgie met chemotherapie

Aanbevelingen:

Uitgangsvraag (CB 2015)

Leidt chirurgie met chemotherapie bij patiënten met een recidief ovariumcarcinoom (lokale of regionale recidief, afstandsmetastasen) tot een betere overleving of progressievrije overleving dan alleen chemotherapie?

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat eerst de resultaten van gerandomiseerde studies naar cytoreductieve chirurgie bij recidief ovariumcarcinoom afgewacht dienen te worden, voordat er een antwoord gegeven kan worden op de vraag of chirurgie met chemotherapie voor een recidief ovariumcarcinoom tot een betere (progressievrije) overleving leidt dan alleen chemotherapie.

Literatuurbespreking:

De werkgroep verwacht op basis van expertise dat er geen literatuur voor dit onderwerp voor handen is en heeft derhalve besloten voor deze uitgangsvraag geen systematisch literatuuronderzoek uit te voeren.

Conclusies:

Er zijn geen conclusies vanuit de literatuur.

Overwegingen:

De resultaten van de internationale AGO-DESKTOP III studie zullen afgewacht moeten worden, een RCT bij patiënten met een platinum gevoelig recidief (progressie vrij interval langer dan 6 maanden). In Nederland is een vergelijkbare studie (SOCCER trial) voortijdig gestaakt in verband met te weinig inclusies.

Vroegdetectie CA125-bepaling

Aanbevelingen:

Uitgangsvraag (EB 2009 + 2012, EB 2015)

Leidt vroegtijdige (en op dat moment asymptomatische) opsporing van een ontwikkelend recidief ovariumcarcinoom met behulp van lichamelijk en gynaecologisch onderzoek, beeldvormende technieken, of tumormerkstoffen anders dan CA125-bepaling tot een uiteindelijke verlengde overleving en wat is hiervan de invloed op het welzijn (kwaliteit van leven) van een patiënt?

Patiënten in complete klinische remissie na primaire behandeling middels chirurgie en chemotherapie bij hoogstadium ovariumcarcinoom.

Er zijn geen aanwijzingen dat CA125 routinematig dient te worden bepaald in de nazorg na eerstelijns behandeling van een epitheliaal ovariumcarcinoom. Het wordt wel aanbevolen om het CA125 te bepalen bij klachten of een klinische verdenking op een recidief of als patiënt participeert in 4385 wetenschappelijk onderzoek.

Patiënten in complete klinische remissie na primaire behandeling middels chirurgie bij laagstadium ovariumcarcinoom

De waarde van routinematige CA125 bepalingen is niet onderzocht bij patiënten die primair behandeld zijn middels chirurgie.

De werkgroep is van mening dat het effect bij laagstadium patiënten niet anders is dan bij hoogstadium patiënten, omdat de behandeling van een recidief in beide situaties zelden tot genezing leidt. Wel wegen, gezien de lage kans op recidief na laagstadium ovariumcarcinoom, de negatieve aspecten van routinematig testen, zoals stress en schijnveiligheid, zwaarder dan bij hoogstadium ovariumcarcinoom.

De werkgroep adviseert dat CA125 metingen niet routinematig verricht worden en dat in overleg 4397 tussen arts en patiënt anderszins besloten kan worden.

Algemeen

De werkgroep is van mening dat eerst de resultaten van gerandomiseerde studies naar cytoreductieve chirurgie bij recidief ovariumcarcinoom afgewacht dienen te worden alvorens de discussie over de noodzaak van routinematig testen middels CA125 te heropenen.

Literatuurbespreking:

Richtlijn 2009/2011

In de literatuur werden één Cochrane review [Kew 2011] en één goede gerandomiseerde studie teruggevonden [Rustin 2010]. Deze gerandomiseerde studie was overigens de enige studie die geïnccludeerd werd in de Cochrane review. In de (multicenter) studie van Rustin werden 529 vrouwen met een epitheliaal ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of sereus primair peritoneaal carcinoom geïnccludeerd die in een klinisch complete remissie waren na eerstelijns platinum-bevattende chemotherapie en een normale CA125-waarde hadden. Elke 3 maanden werd de CA125-waarde bepaald, en zodra het CA125 steeg boven tweemaal de normaalwaarde, werden ze gerandomiseerd tussen onmiddellijke behandeling met tweedelijns chemotherapie (n=265) of een uitgestelde behandeling op basis van klinische tekenen van recidief (n=264).

De mediane follow-up bedroeg 56,9 maanden vanaf randomisatie. Het mortaliteitsrisico verschilde niet 1 significant tussen beide behandelgroepen (HR 0,98; 95%CI 0,80-1,20; p=0,85). De mediane overleving bedroeg 25,7 maanden in de groep die vroeg behandeld werd op basis van een gestegen CA125 waarde versus 27,1 maanden in de late groep op basis van een klinisch recidief. De tweejaarsoverleving bedroeg respectievelijk 53,7% en 54,7%.

Vrouwen die vroegtijdige behandeling kregen, startten hun chemotherapie 4,8 maanden (95%CI 3,6- 5,3) eerder dan vrouwen die de uitgestelde behandeling kregen. Er was geen standaard tweedelijns behandeling was voorgeschreven in het studieprotocol. Meer patiënten in de vroege arm startten met tweedelijns chemotherapie (96% in de vroege arm vs. 88% in de late arm). Er werd geen significant verschil in type tweedelijns behandeling tussen de twee groepen gevonden. Van de gerandomiseerde patiënten werd 76% behandeld met een platinum bevattende chemotherapie, waarvan 48% met een taxaan-platinum combinatie. Meer patiënten in de vroege arm kregen 6 of meer cycli chemotherapie (vroege arm 64% vs. late arm 51%).

De tijd tot derdelijns chemotherapie was significant korter voor de patiënten in de vroege arm: de tijd van randomisatie tot derdelijns chemotherapie of overlijden bedroeg mediaan 12,5 maanden in de vroege arm en 17,1 maanden in de late arm (HR 0,69; 95%CI 0,57-0,83; p=0,0001).

Ook de kwaliteit van leven was niet beter in de vroege groep. De mediane tijd doorgebracht met een goede levenskwaliteit bedroeg 7,2 maanden in de groep die vroegtijdig behandeld werd, versus 9,2 maanden in

de late groep. De tijd van randomisatie tot eerste verslechtering van de kwaliteit van leven of overlijden was 3,2 maanden in de vroege arm en 5,8 maanden in de late (HR 0,71; 95%CI 0,58 0,88; p=0,002). Vooral de tijd tot vermoeidheid was significant korter in de vroege arm (2,6 maanden vs. late arm 6,1 maanden, HR 0.64; 95%CI 0.48-0.85; p<0,0001).

Update 2017

Clarke et al heeft in 2014 de Cochrane review geüpdatet, maar geen nieuwe studies geïncludeerd [Clarke 2014]. Er zijn verder geen studies gevonden naar het effect van routinematig CA125 testen op de overleving bij patiënten met een laagstadium ovariumcarcinoom.

Conclusies:

Vroegtijdige behandeling van een recidief ovariumcarcinoom met tweedelijns chemotherapie op basis van een gestegen CA125-waarde alleen, gaat niet gepaard met een overlevingsvoordeel of een verbeterde kwaliteit van leven.

De tijd tot de tweede- en derdelijns therapie is korter en de kwaliteit van leven is lager ten opzichte 4345 van een behandeling op basis van klinische tekenen van recidief. Vroeg behandelde patiënten krijgen 4346 tevens meer chemotherapie.

Niveau 3: A2 Rustin 2010

.

Overwegingen:

De studie van Rustin is uitgevoerd bij vrouwen met een recidief na eerstelijns platinum-bevattende chemotherapie voor epitheliaal ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of sereus primair peritoneaal carcinoom [Rustin 2010]. De resultaten van dit onderzoek zijn daarom niet direct vertaalbaar naar patiënten die met primair alleen chirurgie een klinisch complete remissie met normale CA125-waarde hebben behaald. In Nederland wordt naar schatting zo'n 20% van de patiënten primair alleen chirurgisch behandeld [Van Altena 2010, Geurts 2011]. Binnen de studie van Rustin werd ook bij patiënten met een primair FIGO stadium I of II tumor geen overlevingswinst gezien [Rustin 2010]. Als reden hiervoor werd aangegeven dat ook na vroegstadium ovariumcarcinoom een recidiefziekte vaak uitgebreid is. Indien dit ook geldt voor recidieven na chirurgisch behandelde tumoren, dan is het zeer waarschijnlijk dat vroegtijdige diagnose en behandeling van een recidief op basis van CA125 na chirurgisch behandeld ovariumcarcinoom ook niet leidt tot een beter welzijn van de patiënt.

De effectiviteit van vroegtijdig behandelen van een recidief ovariumcarcinoom hangt samen met de effectiviteit van de behandelopties van het recidief. De studie van Rustin, uitgevoerd in de periode 1996-2007, liet zien dat 96% in de vroege arm en 88% in de late arm behandeld was middels tweedelijns chemotherapie [Rustin 2010]. Secundaire cytoreductieve chirurgie werd uitgevoerd bij 8% in de vroege arm vs. 5% in de late arm. Sinds 2014 wordt er onderzocht of chirurgie plus chemotherapie ten tijde van het recidief leidt tot betere patiëntuitkomsten in vergelijking met chemotherapie alleen. Een antwoord op deze vraag hebben we nog niet, en we weten ook niet of CA125 een belangrijke rol speelt in het tijdig detecteren van een resectabel recidief.

Naast de effectiviteit van de behandelopties ten tijde van recidief speelt de duur van de preklinische fase, ofwel de lead time, die middels routinematig CA125 testen behaald kan worden, een essentiële rol in de effectiviteit van de nacontrole. Hypothetisch gezien zou het effect van vroegtijdige detectie en behandeling van langzaam groeiende tumoren op basis van routinematig CA125 testen groter kunnen zijn dan snelgroeiende tumoren. Echter, de resultaten van de Rustin trial waren onafhankelijk van de tijd tussen randomisatie en het optreden van het recidief [Rustin 2010]. Een andere indicator voor groeisnelheid, tumorgraad, is helaas niet onderzocht.

Vroegdetectie lichamenlijk, gynaecologisch of beeldvormende onderzoek

Aanbevelingen:

Uitgangsvraag (EB 2015)

Leidt vroegtijdige (en op dat moment asymptomatische) opsporing van een ontwikkelend recidief

ovariumcarcinoom met behulp van lichamelijk en gynaecologisch onderzoek, beeldvormende technieken, of tumormerkstoffen anders dan CA125-bepaling tot een uiteindelijke verlengde overleving en wat is hiervan de invloed op het welzijn (kwaliteit van leven) van een patiënt?

De werkgroep is van mening dat er geen aanbevelingen gedaan kunnen worden.

Op basis van de huidige literatuur zijn er geen aanwijzingen dat een door lichamelijk en gynaecologisch onderzoek opgespoord recidief, een betere overleving heeft.

De werkgroep is echter van mening dat er onvoldoende bewijs is om het lichamelijk en gynaecologisch onderzoek achterwege te laten.

De werkgroep is van mening dat er geen standaard beeldvorming verricht hoeft te worden tijdens follow-up als er geen klachten zijn die aanleiding geven voor het verrichten van verdere diagnostiek.

Detectie van het asymptomatische recidief middels beeldvorming lijkt namelijk geen betere overleving te geven

Literatuurbespreking:

Er zijn geen studies gevonden die antwoord geven op de uitgangsvraag.

Conclusies:

Er zijn geen studies gevonden die antwoord geven op de uitgangsvraag.

Overwegingen:

Er werden geen studies gevonden die het effect van routinematig testen anders dan CA125 op de overleving van ovariumcarcinoom bestudeerd hebben. Wel zijn er in het verleden observationele studies uitgevoerd die de opbrengst van bestaande nacontroleschema's geëvalueerd hebben. Op basis van gepubliceerde observationele studies kunnen we stellen dat er meer recidieven in de asymptomatische fase ontdekt worden indien het nacontroleschema bestaat uit lichamelijk en gynaecologisch onderzoek, routine CA125-bepalingen en beeldvorming (78%) [Tanner 2010, Gadducci 2009, Von Georgi 2004] dan waarbij het schema bestaat uit lichamelijk en gynaecologisch onderzoek en routine CA125-bepalingen (43% asymptomatisch) [Geurts 2011, Chan 2008, Menczer 2006, Fehm 2005, Otailan 2001]. Wanneer de overleving van patiënten met een asymptomatisch recidief vergeleken werd met patiënten met een symptomatisch recidief vonden 2 studies een betere overleving na asymptomatische detectie van het recidief [Geurts 2011, Tanner 2010], en 3 studies geen verschil [Gadducci 2009, Chan 2008, Von Georgi 2004]. Het geobserveerde verschil in overlevingsduur kan mogelijk verklaard worden door het ontbreken van vergelijkbaarheid van groepen; theoretisch gezien kennen langzaam groeiende recidieven een langere progressievrije overleving, een grotere kans om in de asymptomatische fase ontdekt te worden en een betere overleving in vergelijking met snelgroeiende recidieven. Omdat detectie van het asymptomatische recidief geen betere overleving geeft, wordt geadviseerd geen beeldvorming te verrichten tijdens follow-up.

Als we ons richten op nieuwe ontwikkelingen in diagnostiek van het recidief ovariumcarcinoom is HE4 mogelijk interessant. In 2014 zijn de 7 klinische studies naar de waarde van HE4 tijdens de nacontrole voor ovariumcarcinoom samengevat [Piovano 2014]. Deze studies lieten zien dat HE4 een hogere sensitiviteit en specificiteit kent en een recidief 5-8 maanden eerder ontdekt dan CA125. De geïncludeerde studies waren echter klein, waardoor de conclusies eerst bevestigd dienen te worden middels grotere klinische studies alvorens aanvulling of vervanging van CA125 met HE4 te overwegen. Ook is het onbekend of de 5-8 maanden extra lead time leidt tot een betere levensverwachting of kwaliteit van leven.

Langetermijn effecten

Aanbevelingen:

Uitgangsvraag (EB 2015)

Wat zijn de laattijdige nadelige effecten na afloop van de primaire behandeling i.e. chemotherapie (carboplatin en paclitaxel) en chirurgie voor primair ovariumcarcinoom?

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat patiënten geïnformeerd dienen te worden over de volgende laattijdige nadelige effecten na afloop van de primaire behandeling voor primair ovariumcarcinoom: het ontstaan en aanhouden van neurotoxiciteit, littekenbreuken, stoma's, wonddehiscentie en lymfoedeem en de risico's van eventueel vervroegde overgang.

De werkgroep is van mening dat bij patiënten die een tijdelijk of permanent stoma hebben door de debulkingschirurgie hier extra aandacht voor dient te zijn tijdens de nazorg en nacontrole.

De werkgroep is van mening dat voor patiënten die postmenopauzale klachten ervaren, het te overwegen is hormonale substitutietherapie voor te schrijven; van belang is dat betreffende patiënten in ieder geval over (de mogelijkheid van) HST worden geïnformeerd.

Literatuurbespreking:

Het literatuuronderzoek heeft zich beperkt tot literatuur verschenen tussen 2010 en 2015. Enkele belangrijke studies die verschenen zijn voor 2010 zijn beschreven bij de overwegingen. Adams [2010¹⁰⁵] onderzocht aanhoudende neuropathieklachten bij vrouwen behandeld voor ovariumcarcinoom FIGO stadium Ia-IIc middels adjuvante chemotherapie (carboplatin of carboplatin plus paclitaxel). Van de patiënten behandeld middels carboplatin plus paclitaxel had 17% (n=10/57, 95%CI 10%-29%) en 3% (n=2/57, 95%CI 1%-12%) van de patiënten aanhoudend laaggradige neuropathieklachten na respectievelijk 6 maanden en 12 maanden. Na voltooiing van carboplatin rapporteerde niemand van de 32 patiënten aanhoudende neuropathieklachten.

Bij een prospectieve cohort studie werden 13 vrouwen na een primaire debulkingsoperatie adjuvant behandeld met carboplatin/paclitaxel en bevacuzimab en 12 vrouwen kregen na een primaire debulkingsoperatie alleen carboplatin/paclitaxel. Wonddehiscentie werd bij 6 van de 25 patiënten gerapporteerd, 5 van de 6 patiënten kwamen uit de bevacuzimab groep en het tijdstip (gerekend vanaf chemotherapie) varieerde van 47 tot 365 dagen. Het verschil was niet significant, maar wel opvallend [Koskas 2010¹²⁰].

Conclusies:

De prevalentie van de neuropathie door de behandeling met platinum bevattende chemotherapie in combinatie met paclitaxel is na 6 maanden 17% (10/57) en na 12 maanden 3% (2/57).

Niveau 3: Adams 2010¹⁰⁵

Wonddehiscentie werd bij 1 patiënt van de 12 gerapporteerd en het tijdstip (gerekend vanaf chemotherapie) was 286 dagen.

Niveau 3: Koskas 2010¹²⁰

Overwegingen:

Ten aanzien van chemotherapie

Paclitaxel en cisplatinum of carboplatin wordt geadviseerd als primaire systemische behandeling van ovariumcarcinoom. Neurotoxiciteit is hierbij een belangrijke bijwerking. We vonden 4 gerandomiseerde studies die melding maakten van neurologische toxiciteit van carboplatin and paclitaxel [Ozols 2003¹³⁰, Dubois 2003¹⁰⁹, Katsumata 2009¹¹⁷, Pignata 2014¹³⁴].

Ozols gebruikte een 24-uursschema met paclitaxel 135 mg/m² and carboplatin AUC 6, en rapporteerde neuropathie (gegradeerd met CTC-toxiciteitscriteria versie 2), graad 2 bij 21% van de patiënten, graad 3 bij 7% van de patiënten en graad 4 bij 0% van de patiënten. Katsumata vermeldde dat 6% van de patiënten, die behandeld waren met een 3 uurs 175 mg/m² paclitaxel en carboplatin AUC 6, een graad 3 of 4 neuropathie ontwikkelde. Pignatal rapporteerde tenslotte dat 17% een graad 2 of meer neuropathie ontwikkelde met paclitaxel 175 mg/m² in 3 uur en carboplatin AUC 6.

Er werd 1 prospectieve gerandomiseerde studie gevonden die gedurende langere tijd het beloop van neuropathie heeft vervolgd [du Bois 2003¹⁰⁹]. In deze studie werd een directe vergelijking gemaakt tussen cisplatinen paclitaxel versus carboplatin en paclitaxel. De carboplatindosis was AUC 6 de paclitaxeldosis

was 185 mg/m², hetgeen iets hoger is dan de in Nederland gebruikelijke dosis van 175mg/m². Kuren werden elke 3 weken gegeven. Van de studiepopulatie kreeg 81,4 % in totaal 6 kuren carboplatin-paclitaxel, 6,3% meer dan 6 kuren en 12,3% minder dan 6 kuren.

De complicatie neurotoxiciteit werd gevolgd tot 24 maanden na de laatste kuur.

Bij beëindiging van de chemotherapie had 25% geen, 39,4% graad 1, 28,4% graad 2, 6,7% graad 3 en 0,6% graad 4 neurotoxiciteit volgens de CTC-toxiciteitscriteria versie 2.

De frequentie van patiënten met neurotoxiciteit (alle graden) nam af in de loop van de tijd, van 33% na 12 maanden follow up, naar 25% na 18 maanden naar 20% naar 24 maanden. Ook de kwaliteit van leven gemeten met de QLQ c30 nam in de loop van de tijd na beëindiging van de chemotherapie toe.

Ten aanzien van chirurgie

Na debulkingsoperaties kunnen er meerdere lange termijn effecten optreden direct of indirect gerelateerd aan de operatie.

Er dient aandacht te zijn voor het optreden van littekenbreuken in de eerste jaren na chirurgie. Aangezien littekenbreuken niet altijd symptomatisch zijn of door patiënten niet benoemd worden, zijn hier geen precieze aantallen bij te noemen. De literatuur onderschrijft dit en beschrijft percentages rond de 20% [Long 2011¹²³, Spencer 2015¹³⁸].

Tijdens de debulkingsoperaties of na complicaties bij debulkingsoperaties worden er bij een deel van de patiënten ileostoma's of colostoma's aangelegd. Er zijn in de literatuur geen (retrospectieve) studies gevonden die het percentage patiënten bij wie een stoma is aangelegd ten tijde van een debulkingsoperatie vermelden.

De klinische inschatting op basis van een beperkte inventarisatie in enkele academische ziekenhuizen is dat ongeveer 1 op de 10 tot 15 patiënten een ileo- of colostoma krijgt.

Lymfoedeem van de onderste extremiteiten kan optreden na debulkingschirurgie, maar wordt met name gezien bij de patiënten met een laag stadium ovariumcarcinoom die een stadiëringsoperatie ondergingen. In de retrospectieve studie van Lim [2011] had 40,8% van de patiënten die telefonisch ondervraagd werden, postoperatief last gehad van lymfoedeem en bij 16% was er ten tijde van analyse sprake van lymfoedeem. In deze studie werd bij 97,2% van de patiënten een lymfeklierdissectie bij de stadiëringsoperatie gedaan. In twee gerandomiseerde studies over lymfeklierdissecties bij epitheliaal ovariumcarcinoom was de incidentie van lymfoedeem na stadiëringsoperatie (5,8% vs. 0%) en debulking (6,5% vs. 0%), respectievelijk voor lymfeklierdissectie en sampling [Maggioni 2006¹²⁴, Panici 2005¹³¹]. Mogelijk is er in de retrospectieve serie van Lim sprake van een selection bias.

Para-aortale lymfeklierdissectie geeft in de regel geen klachten van lymfoedeem [Ryan 2003¹³⁷].

latrogeen ovarieel falen

Vrouwen onder de 50 jaar die door de chirurgische behandeling van het ovariumcarcinoom vroegtijdig hun ovariële functie verliezen kunnen climacteriële klachten ervaren (opvliegers, nachtzweeten, etc.); op langere termijn speelt het risico van osteoporose en een licht verhoogd risico op cardiovasculaire ziekten.

Zie module [korte en lange termijn effecten na risico reducerende salpingo-ooforectomie](#) in de richtlijn Erfelijke en familiale tumoren.

Een recent gepubliceerde gerandomiseerde studie naar hormoonsuppletie therapie (HST) bij patiënten met ovariumcarcinoom en ernstige postmenopauzale symptomen laat zien dat het gebruik van HST niet leidde tot meer recidieven [Eeles 2015¹¹⁰].

Scenario nazorg en nacontrole

Aanbevelingen:

Uitgangsvraag 6

Welke scenario voor nazorg en nacontrole is op grond van de voorgaande tekst in deze module aangewezen?

Aanbevelingen

Nazorg

De werkgroep is van mening dat patiënten geïnformeerd dienen te worden over het risico op het ontstaan en aanhouden van neurotoxiciteit, littekenbreuken, stoma's, wonddehiscentie en lymfoedeem.

De werkgroep is van mening dat klachten passend bij een littekenbreuk nader geanalyseerd dienen te

worden en de mogelijkheden en wenselijkheid van een operatieve correctie in kaart gebracht dient te worden.

De werkgroep is van mening dat bij patiënten die een tijdelijk of permanent stoma hebben door de debulkingschirurgie hier extra aandacht voor dient te zijn tijdens de nazorg en nacontrole.

De werkgroep is van mening dat er tijdens de nazorg aandacht dient te zijn voor postmenopauzale klachten, gezien de recente bevinding dat hormonale substitutietherapie te overwegen is.

Nacontrole

Frequentie

De werkgroep is van mening dat de volgende nacontrolefrequentie aan te bevelen is:

- Eerste en tweede jaar: controle elke drie maanden.
- Derde jaar: controle elke vier maanden.
- Vierde en vijfde jaar: controle elke zes maanden.

In overleg met de patiënte kan de frequentie van de nacontroles desgewenst bijgesteld worden.

De werkgroep is van mening dat arts en patiënt met elkaar kunnen overleggen welke frequentie van nacontroles passend is.

Invulling

De werkgroep is van mening dat patiënten geïnformeerd dienen te worden over klachten die kunnen wijzen op een recidief (opgeblazen gevoel, toenemende buikomvang, gewichtsverlies, veranderde mictie en/of defecatie, nachtzweeten of “niet pluis gevoel”). Patiënten dienen verder geïnformeerd te worden waar ze zich kunnen melden voor een snelle verwijzing indien klachten optreden (contactgegevens).

De werkgroep is van mening dat lichamelijk en gynaecologisch onderzoek onderdeel dient te zijn van de routinecontrole van de asymptomatische patiënt.

De werkgroep is van mening dat CA125-bepaling en beeldvorming geen plaats hebben binnen de routine nacontrole en alleen op indicatie uitgevoerd dienen te worden. Het is wel raadzaam om het CA125 te bepalen bij klachten of een klinische verdenking op een recidief of als routinematige CA125 bepalingen onderdeel uitmaken van het follow-up protocol van klinisch wetenschappelijk onderzoek.

Momenteel lopen er studies naar de frequentie, duur en invulling van de follow-up van patiënten met een ovariumcarcinoom. Naar aanleiding daarvan worden de aanbevelingen in de toekomst zo nodig aangepast.

De werkgroep is van mening dat de patiënt goed geïnformeerd dient te worden over de nazorg en het nacontroleschema en de nut en de noodzaak van nacontrole. Hiervoor kan een nazorgplan ingevuld en uitgereikt worden aan de patiënt.

Literatuurbespreking:

De werkgroep verwacht op basis van expertise dat er geen literatuur voor dit onderwerp voor handen is en heeft derhalve besloten voor deze uitgangsvraag geen systematisch literatuuronderzoek uit te voeren.

Conclusies:

Er is geen conclusie vanuit de literatuur.

Overwegingen:

Er zijn geen studies bij de werkgroep bekend, waaruit blijkt wat de optimale frequentie, invulling en duur van follow-up is bij patiënten met ovariumcarcinoom. Daarom adviseert de richtlijnwerkgroep de al geldende aanbevelingen voor nacontrole aan te houden en daarnaast goed informeren van patiënten

worden over de nazorg en het nacontroleschema en de nut en de noodzaak van nacontrole.

Signaleren klachten, inventariseren zorg behoeften en verwijzen

Aanbevelingen:

Tijdig signaleren van klachten, inventariseren van zorgbehoeften, verwijzen indien gewenst en daarmee voorkomen van klachten draagt bij aan herstel en optimale kwaliteit van leven van patiënten en heeft dus een grote maatschappelijke relevantie.

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

Literatuurbespreking:

Overwegingen:

Klachten na afronding van de in opzet curatieve behandeling

Aanbevelingen:

Uitgangsvraag

Welke klachten komen voor na afronding van de in opzet curatieve behandeling?

Veel patiënten kampen na een, in opzet, curatieve behandeling voor kanker met klachten. Deze klachten kunnen beperkt dan wel uitgebreid zijn, zowel van lichamelijke als psychische aard zijn en vroeg dan wel later optreden. Het gaat hierbij veelal om lichamelijke gevolgen die duidelijk verbonden zijn aan de specifieke aard van de kanker en van de behandeling (bijvoorbeeld darmstoma, lymfoedeem, vervroegde menopauze, blijvende diarree), psychosociale problemen (angst, depressie) en algemene klachten (vermoeidheid, pijn, distress) [Hewitt 2003³², Boini 2004⁷, Stanton 2006⁶³]. Gemiddeld genomen nemen de algemene klachten af in de loop van één tot twee jaar [Burgess 2005⁸, Stommel 2004⁶⁴, Stanton 2006⁶³].
Bron: samenvatting literatuur: module 'Gevolgen en aanpak eerste jaar- Grote gevolgen' uit de richtlijn 'Herstel na kanker'

Het is aan te bevelen om bij de follow-up van patiënten, na de behandeling van kanker, bij anamnese en lichamelijk onderzoek extra aandacht te besteden aan de langdurige bijwerkingen en de late effecten van de behandeling van kanker, omdat deze effecten bij een groeiend aantal langdurige overlevers een nadelige invloed hebben op de kwaliteit van leven. Langdurige en late effecten van de behandeling van kanker waarmee rekening gehouden moet worden zijn vooral: langdurige (vaak ernstige) vermoeidheid, depressie, angst en een algemeen slechtere lichamelijke gezondheid, die tot uiting komt in verminderd fysiek functioneren en verlies van conditie. De werkgroep adviseert om de bevindingen over langdurige bijwerkingen en late effecten van de behandeling nauwkeurig in het medisch dossier te registreren. Bron: module 'Klachten na curatieve behandeling' uit de richtlijn 'Medisch specialistische revalidatie bij oncologie'

Literatuurbespreking:

Voor een volledige samenvatting van de literatuur verwijzen we naar de:

- ['Gevolgen en aanpak eerste jaar'](#) uit de richtlijn ['Herstel na Kanker'](#)
- ['Klachten na afronding van de curatieve behandeling'](#) uit richtlijn ['Medisch specialistische revalidatie bij oncologie'](#).

Conclusies:

Algemeen

Veel patiënten hebben na een, in opzet, curatieve behandeling van kanker klachten: beperkt dan wel uitgebreid, lichamelijk en/of psychosociaal, vroeg of later optredend.

Niveau 4: D Gezondheidsraad 2007²² Bron: module 'Gevolgen en aanpak eerste jaar-Grote gevolgen' uit de richtlijn 'Herstel na kanker'

Gemiddeld genomen nemen algemene klachten af in de loop van één tot twee jaar.

[Niveau 4](#): D Stanton 2006⁶³ Bron: module 'Gevolgen en aanpak eerste jaar-Grote gevolgen' uit de richtlijn 'Herstel na kanker'

Gezondheidstoestand

Overlevenden van kanker hebben vaker een slechte gezondheid en vaker psychologische problemen

[Niveau 2](#): B Hewitt 2003³² Bron: module 'Gevolgen en aanpak eerste jaar-Grote gevolgen' uit de richtlijn 'Herstel na kanker'

Het is aannemelijk dat overlevers van kanker driemaal vaker een slechtere gezondheidstoestand hebben en tweemaal vaker psychologische problemen hebben dan leeftijdgenoten. [Niveau 2](#): A2 Hewitt 2003 ¹⁰⁶

Bron: module 'Klachten na curatieve behandeling' uit de richtlijn 'Medisch specialistische revalidatie bij oncologie'

Gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven

Lagere Health Related Quality of Life (HRQOL) komt bij kankerpatiënten, vooral in de domeinen lichamelijk functioneren, lichamelijk rol functioneren en algemene gezondheidsdimensies veel voor. [Niveau 2](#): A2 Boini 2004⁷ Bron: module 'Gevolgen en aanpak eerste jaar-Grote gevolgen' uit de richtlijn 'Herstel na kanker'

Vermoeidheid

Vermoeidheid lijkt bij ruim de helft van de patiënten met kanker aanwezig te zijn, al dan niet in combinatie met depressie. [Niveau 3](#): B Kim 2008 ¹³³ Bron: module 'Klachten na curatieve behandeling' uit de richtlijn 'Medisch specialistische revalidatie bij oncologie'

Depressieve klachten

Depressie lijkt bij 30-50% van de overlevers van kanker voor te komen. [Niveau 2](#): B Parker 2003 ¹⁹⁶, Burgess 2005 ²⁶ Bron: module 'Klachten na curatieve behandeling' uit de richtlijn 'Medisch specialistische revalidatie bij oncologie'

Overwegingen:

Voor een volledige samenvatting van de overwegingen verwijzen we naar de:

- '[Gevolgen en aanpak eerste jaar](#)' uit de richtlijn '[Herstel na Kanker](#)'
- '[Klachten na afronding van de curatieve behandeling](#)' uit richtlijn '[Medisch specialistische revalidatie bij oncologie](#)'.

Klachten in de ziekte- en symptoomgerichte palliatieve fase

Aanbevelingen:

Uitgangsvraag

Welke klachten komen voor tijdens de (ziekte- en symptoomgerichte) palliatieve fase?

Het is aan te bevelen om bij patiënten in de palliatieve fase klachten zoals pijn, vermoeidheid, energiegebrek, zwakte en de algehele kwaliteit van leven zorgvuldig en systematisch te meten, te analyseren en te vervolgen.

Bron: module 'Klachten: tijdens de palliatieve fase' uit de richtlijn 'Medisch specialistische revalidatie bij oncologie'

Literatuurbespreking:

Voor een volledige samenvatting literatuur verwijzen we naar de module '[Klachten, tijdens de palliatieve fase](#)' uit de richtlijn '[Medisch specialistische revalidatie bij oncologie](#)'.

Conclusies:

Pijn, vermoeidheid, zwakte, noodzaak tot rusten en slaapproblemen komen veel voor bij patiënten met kanker tijdens de ziektegerichte palliatieve fase.

[Niveau 2](#): B Puts 2004²⁰⁹, Bradley 2005 ²³; A2 Van den Beuken 2009 ²⁵⁹ Bron: module 'Klachten: tijdens de palliatieve fase' uit de richtlijn 'Medisch specialistische revalidatie bij oncologie'

Pijn, energiegebrek, zwakte en verminderde eetlust zijn de belangrijkste symptomen bij patiënten met kanker in de symptoomgerichte palliatieve fase.

Niveau 2: A2 Solano 2006 ²³⁷, Teunissen 2007 ²⁵², Van den Beuken 2007 ²⁵⁸ Bron: module 'Klachten: tijdens de palliatieve fase' uit de richtlijn 'Medisch specialistische revalidatie bij oncologie'

Overwegingen:

Voor een volledige samenvatting van de overwegingen verwijzen we naar de module '[Klachten, tijdens de palliatieve fase](#)' uit de richtlijn '[Medisch specialistische revalidatie bij oncologie](#)'.

Instrumenten signaleren klachten, inventariseren zorgbehoeften

Aanbevelingen:

Uitgangsvraag

Welk instrument is valide en bruikbaar voor het signaleren van klachten gedurende het hele ziekteproces?

De werkgroep adviseert om voor het screenen en signaleren van distress bij mensen met kanker gebruik te maken van de Lastmeter. Deze bestaat uit de thermometer, probleemlijst en de vraag 'zou u met een deskundige willen praten over uw problemen?'

Bron: module 'Meest geschikte instrument voor detecteren distress en zorgbehoefte' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'.

De werkgroep is van mening dat voor het monitoren van distress bij mensen met kanker gebruik gemaakt kan worden van de Lastmeter (met gebruik van de versie waarop voor elk probleem een score tussen de 1-10 gegeven kan worden) of de EORTC QLQ-C30.

Bron: module 'Meest geschikte instrument voor detecteren distress en zorgbehoefte' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'.

De werkgroep is van mening dat met alle patiënten de antwoorden op het instrument besproken moeten worden, of het nu om screening, signalering of monitoring gaat, en dat niet alleen afgegaan moet worden op een afkappunt.

Bron: module 'Meest geschikte instrument voor detecteren distress en zorgbehoefte' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'.

De signalering en verwijzing is onderdeel van het nazorgplan voor elke patiënt (zie [bijlage 38](#)), zoals aanbevolen in de basisrichtlijn '[Herstel na Kanker](#)'. Het nazorgplan is een middel om de signalering en verwijzing naar zorg voor de gevolgen van kanker (behandeling) systematisch uit te voeren, te documenteren, te monitoren en interdisciplinair over te dragen.

Literatuurbespreking:

Voor een volledige samenvatting van de literatuur verwijzen we naar de:

- module '[Meest geschikte instrument voor detecteren distress en zorgbehoefte](#)' uit de richtlijn '[Detecteren behoefte psychosociale zorg](#)'

Conclusies:

De Lastmeter

Het is aangetoond dat de Lastmeter een valide en betrouwbaar instrument is om ernst en aard van distress en problemen bij mensen met kanker te meten en dat de DT een diagnostische accuraat instrument is om klinisch verhoogde en relevante distress te signaleren bij mensen met kanker. Een afkappunt van 4 (internationaal) en 5 (in Nederlandse patiënten) op de thermometer van de Lastmeter levert de meest ideale sensitiviteit en specificiteit voor het signaleren van distress bij volwassen mensen met kanker.

Niveau 1: A2 Mitchell 2007¹¹⁶, A2 Tuinman 2008¹⁵⁹, A2 Bauwens 2008¹¹[¹⁸], A2 Hegel 2008⁶⁰, A2 Ransom 2006¹³⁵, A2 Gil 2005⁵⁰, A2 Jacobsen 2005⁷⁶, A2 Butt 2008²⁰, A2 Ma 2014¹⁰², A2 Mitchell 2010¹¹², B Gessler 2008⁴⁷, B Hoffman 2004⁶⁷, B Shim 2008¹⁴⁴, B Akizuki 2005⁸, B Özalp 2007¹²⁹, B Lambert 2014⁹³, B Lazenby 2014⁹⁴, B Admiraal 2013⁵.

Bron: module 'Meest geschikte instrument voor detecteren distress en zorgbehoefte' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'.

EORTC QLQ-C30

Het is aannemelijk dat de EORTC QLQ-C30 een betrouwbaar en valide instrument is voor het screenen en signaleren van distress bij mensen met kanker.

Niveau 2: C Aaronson 1993^[27], C Guzelant 2004⁵⁸, B Yun 2004¹⁷⁷, B McLachlan 1998¹⁰⁵, B Kuenstner 2002⁹¹, C Gotay 2002⁵⁴, C Velikova 2001¹⁶⁵, C Ringdal 1999¹³⁷, B Snyder 2010¹⁴⁹, C King 2014⁸², C Luckett 2011¹⁰¹

Bron: module 'Meest geschikte instrument voor detecteren distress en zorgbehoefte' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'.

Overwegingen:

Voor een volledige samenvatting van de overwegingen verwijzen we naar de:

- module '[Meest geschikte instrument voor detecteren distress en zorgbehoefte](#)' uit de richtlijn '[Detecteren behoefte psychosociale zorg](#)'

Organisatie van nazorg

Aanbevelingen:

Maak afspraken over de taakverdelingen voor de nazorg, die geboden wordt in het ziekenhuis, de eerste- of derdelijns- instellingen.

Zorg ervoor dat bij de afronding van primaire behandeling voor de nazorg een vaste contactpersoon voor iedere patiënt aangesteld wordt. Spreek dit multidisciplinair af in het team en met de huisarts.

Informeer een patiënt wie de vaste contactpersoon in de nazorg voor hem is. Leg dit vast in het nazorgplan voor de patiënt.

Zorg voor regelmatige interdisciplinaire overdracht van informatie, zeker ook naar de huisarts, bijv. via het nazorgplan van de patiënt.

Overweeg bij de verbetering van de nazorg een herinrichting van het gehele oncologische zorgproces met het oog op doelmatigheid.

Literatuurbespreking:

Nazorg is samenwerken en coördinatie is vereist

Oncologische zorg is bij uitstek multidisciplinaire zorg, die voor de herstelfase deels vanuit de kliniek en deels in de eerste- of derdelijns- instellingen geboden wordt. Er blijkt geen eenduidig bewijs voor de beste taakverdeling (nazorg aangeboden door de specialist, een nurse practitioner of huisarts) en aanpak in de nazorg (persoonlijke en telefonische consulten). De behoeften van patiënten blijken ook divers.

De Gezondheidsraad geeft aan dat de nazorg na de behandeling wegens kanker beter moet worden gecoördineerd. Dit sluit aan bij de aanbevelingen van de Inspectie van de Gezondheidszorg voor de kwaliteit van de oncologische zorgketen [IGZ 2009]. De behandelaar en overige hulpverleners spreken bij de afronding van de tumorgerichte behandeling onderling en met de patiënt af wie de coördinatie van de (continuïteit van) nazorg op zich neemt. Het nazorgplan voor de patiënt kan fungeren als middel voor de overdracht van zorg tussen de zorgverleners betrokken in de oncologische zorglijn.

Herinrichting biedt kansen

De Gezondheidsraad [2008] stelt dat er in de oncologische nazorg kansen zijn voor meer doelmatigheid door taakherschikking te combineren met een verandering in inrichting van het zorgproces. Dit betekent het

zorgproces inrichten naar de behoeften van de patiënten, multidisciplinair, als samenhangend geheel van zorg en met als belangrijk principe het zelfmanagement. Een transmurale ketenbenadering lijkt een goede optie.

Meer informatie over organisatie van zorg.

Momenten signaleren van klachten en inventariseren van zorgbehoeften

Aanbevelingen:

Uitgangsvraag

Op welke momenten wordt signalering van klachten ingezet tijdens en na afronding van de in opzet curatieve behandeling en in de palliatieve fase?

De werkgroep is van mening dat regelmatige signalering moet plaatsvinden tijdens de behandeling, of die nu in opzet curatief of palliatief (ziekte- en symptoomgericht) is en tijdens de controleperiode, ongeacht of de patiënt zich klinisch, poliklinisch of in de thuissituatie bevindt. [Bron: module 'Meetmomenten' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

De werkgroep is van mening dat signalering **de eerste keer** moet plaatsvinden in de periode vlak nadat de patiënt de diagnose kanker heeft gekregen. Het slechtnieuwsgesprek zelf is daarvoor geen geschikt moment. Het eerste vervolgesprek met de behandelend arts of verpleegkundige/verpleegkundig specialist is daarvoor geschikter. [Bron: module 'Meetmomenten' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

De werkgroep is van mening dat **vervolgmomenten** voor signalering zijn:

- Tijdens de behandeling: niet vaker dan elke 3 maanden met als laatste keer het gesprek waar de primaire behandeling wordt afgesloten. Eventueel ook op de eerdergenoemde ziektegerelateerde risicomomenten:
 - ◆ bij de start en het einde van elke behandeling (chemo-, radio- en doelgerichte therapie)
 - ◆ bij de start en het einde van hormoontherapie
 - ◆ bij de overgang van behandeling naar controleperiode
 - ◆ bij het optreden van een recidief en/of metastasen
 - ◆ bij de overgang van curatieve naar palliatieve behandeling
- Tijdens de controleperiode in het ziekenhuis of in de huisartsenpraktijk: bij ieder (poliklinisch) bezoek maar niet vaker dan elke drie maanden.
- De laatste keer in het ziekenhuis bij de overdracht naar de 1e lijn, waarna signalering verder plaats moet vinden in de huisartsenpraktijk. [Bron: module 'Meetmomenten' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

De werkgroep is van mening dat een patiënt, naar eigen behoefte, kan besluiten het instrument vaker, op een ander moment of niet in te vullen. Het inlevermoment blijft het bespreekmoment. [Bron: module 'Meetmomenten' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

De werkgroep is van mening dat het van belang is de patiënt erop te wijzen dat er in de loop van de tijd veranderingen in psychosociaal en fysiek functioneren kunnen optreden en dat de patiënt deze altijd kan melden, ook wanneer deze niet samenvallen met de meetmomenten zoals geadviseerd en opgenomen in het zorgpad. [Bron: module 'Meetmomenten' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

Literatuurbespreking:

Voor een volledige samenvatting literatuur is de module '[Meetmomenten](#)' uit de richtlijn '[Detecteren behoefte psychosociale zorg](#)' te raadplegen.

Conclusies:

Er kon geen bewijs of advies gevonden worden over op welk(e) moment(en) in het patiëntentrajec een

signaleringsinstrument zou moeten worden afgenomen om tijdig distress te kunnen vaststellen. [Bron: module 'Meetmomenten' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

Overwegingen:

Voor een volledige samenvatting van de overwegingen is de module '[Meetmomenten](#)' uit de richtlijn '[Detecteren behoefte psychosociale zorg](#)' te raadplegen.

Aanbod en organisatie van zorg voor gevolgen van kanker(behandeling)

Aanbevelingen:

Uitgangsvraag

Hoe moet het aanbod en de organisatie van zorg voor gevolgen van kanker(behandeling) er uit zien?

De werkgroep is van mening dat het wenselijk is een signaleringsinstrument te gebruiken voor het signaleren van distress en zorgbehoefte en de uitkomsten met de patiënt te bespreken; Het bespreekmoment is het inlevermoment of (bij digitaal invullen) het eerstvolgende consult. [Bron: module 'Wie bespreekt op welke wijze de uitkomsten van het instrument' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

De werkgroep is van mening dat de behandelend medisch specialist en huisarts de verantwoordelijkheid en centrale rol hebben in het signaleren van distress en zorgbehoefte met behulp van een signaleringsinstrument, het bespreken van de antwoorden en waar nodig verwijzen. Zij kunnen besluiten om deze taak te delegeren naar de verpleegkundige/verpleegkundig specialist en de POH-GGZ. [Bron: module 'Wie bespreekt op welke wijze de uitkomsten van het instrument' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

De werkgroep is van mening dat de verantwoordelijk behandelend (huis)arts, de verpleegkundige/verpleegkundig specialist of een andere zorgprofessional (zoals POH-GGZ) de aangewezen personen zijn om de antwoorden op het signaleringsinstrument te bespreken met de patiënt, om basale psychosociale zorg te leveren, en om eventueel te verwijzen naar gespecialiseerde psychosociale en/of (para)medische zorg en/of medisch specialistische medisch specialistische revalidatie bij oncologiezorg, indien nodig en/of door de patiënt gewenst. [Bron: module 'Wie bespreekt op welke wijze de uitkomsten van het instrument' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

Geef bij het afsluiten van de nazorg de patiënt en zijn/haar huisarts goede voorlichting en instructie over mogelijke late gevolgen en hoe daarmee om te gaan. Informeer de patiënt bij welke zorgverlener hij/zij bij het optreden van deze klachten terecht kan. [Bron: module 'Gevolgen aanpak eerste jaar- Late gevolgen behoeven informatie' uit de richtlijn 'Herstel na kanker'](#)

Maak voor elke patiënt een individueel nazorgplan (zie [bijlage 38](#)) dat is afgestemd op diens restklachten en behoeften. [Bron: module 'Gevolgen aanpak eerste jaar- Individueel nazorgplan' uit de richtlijn 'Herstel na kanker'](#)

De werkgroep is van mening dat de gegevens van het ingevulde signaleringsinstrument, rapportage van de bespreking van het signaleringsinstrument, de eventueel genomen acties en/of afspraken in verband met continuïteit van zorg en overdracht opgenomen worden in, bij voorkeur, het elektronisch patiëntendossier. Indien er geen elektronisch patiëntendossier is, dan is verwerking in het papieren dossier gewenst. [Bron: module 'Wie bespreekt op welke wijze de uitkomsten van het instrument' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

De werkgroep is van mening dat het bespreken van het signaleringsinstrument met de patiënt een gezamenlijke verantwoordelijkheid is van alle zorgverleners (in)direct betrokken bij de patiënt. Er dienen lokaal goede afspraken gemaakt te worden over wie het ingevulde signaleringsinstrument met de patiënt bespreekt en over de continuïteit in het signaleren van distress, bespreken en verwijzen van een patiënt in de loop van de tijd (ook bij weinig/geen distress). [Bron: module 'Wie bespreekt op welke wijze de uitkomsten van het instrument' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

De werkgroep is van mening dat zorgverleners goed geschoold en regelmatig bijgeschoold moeten worden voor het communicatief vaardig bespreken van het signaleringsinstrument, om de eigen communicatieve

vaardigheden bij te houden en te blijven toetsen en om bij te blijven bij nieuwe ontwikkelingen in de psychosociale zorg. [Bron: module 'Wie bespreekt op welke wijze de uitkomsten van het instrument' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

De werkgroep is van mening dat de precieze momenten waarop gesignaleerd wordt bij patiënten met een bepaalde vorm van kanker het best vastgelegd kunnen worden in het desbetreffende zorgpad. [Bron: module 'Meetmomenten' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

Literatuurbespreking:

Voor een overzicht van de samenvatting literatuur zijn de volgende modules te raadplegen:

- ['Gevolgen aanpak eerste jaar- Late gevolgen behoeven informatie'](#) uit de richtlijn ['Herstel na Kanker'](#)
- ['Gevolgen en aanpak eerste jaar-Individueel nazorgplan'](#) uit de richtlijn ['Herstel na Kanker'](#)
- ['Meetmomenten' en 'Wie bespreekt op welke wijze de uitkomsten van het instrument'](#) uit de richtlijn ['Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

Conclusies:

Voor de module ['Meetinstrumenten'](#) en ['Wie bespreekt op welke wijze de uitkomsten van het instrument'](#) uit de richtlijn ['Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#) konden op basis van de literatuur geen conclusies worden opgesteld.

Tijdige behandeling door (vroeg)signalering van vroege gevolgen beperkt de ziektelast en valt primair onder de verantwoordelijkheid van de medisch specialist. [Niveau 4: D Gezondheidsraad 2007²² Bron: module 'Gevolgen en aanpak 1e jaar- Vroege gevolgen vragen aanpak' uit de richtlijn 'Herstel na Kanker'](#)

Een individueel nazorgplan zorgt voor systematische identificatie van problemen, geeft richting aan de nazorg, geeft duidelijkheid over taken en verantwoordelijkheden van betrokken zorgverleners en ondersteunt de onderlinge communicatie. [Niveau 4: D Institute of Medicine 2005 Bron: module 'Gevolgen aanpak eerste jaar- Individueel nazorgplan' uit de richtlijn 'Herstel na kanker'](#)

Overwegingen:

Voor een overzicht van de samenvatting overwegingen zijn de volgende modules te raadplegen:

- ['Gevolgen aanpak eerste jaar- Late gevolgen behoeven informatie'](#) uit de richtlijn ['Herstel na Kanker'](#)
- ['Gevolgen en aanpak eerste jaar-Individueel nazorgplan'](#) uit de richtlijn ['Herstel na Kanker'](#)
- ['Meetmomenten'](#) en
- ['Wie bespreekt op welke wijze de uitkomsten van het instrument'](#) uit de richtlijn ['Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

Verwijzen bij klachten en behoefte aan zorg

Aanbevelingen:

Uitgangsvraag

Bij welke mate van klachten wordt doorverwezen en naar wie?

Lastmeter

De werkgroep is van mening dat bij een lage distress score (< 4) en/of geen zorgbehoefte aangegeven op het signaleringsinstrument het belangrijk is om:

- De antwoorden op het signaleringsinstrument met de patiënt te bespreken.
- De patiënt basale aanvullende ondersteuning te bieden voor de problemen die de patiënt ervaart

- De patiënt te attenderen op gangbare vormen van (zelf)hulp en zo nodig een vervolgesprek aan te bieden.
- Indien tijdens het gesprek blijkt de patiënt behoefte heeft aan gespecialiseerde psychosociale en/of (para)medische zorg, ook al is de score lager dan het afkappunt en heeft hij/zij op het signaleringsinstrument aangegeven geen zorgbehoefte te hebben, verwijzing te regelen passend bij de specifieke problemen waarvoor de patiënt hulp vraagt. [Bron: module 'Verwijzing' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

De werkgroep is van mening dat bij een hoge distress score (≥ 4) en/of zorgbehoefte aangegeven op het signaleringsinstrument het belangrijk is om:

- De antwoorden op het signaleringsinstrument met de patiënt te bespreken en samen met de patiënt na te gaan op welk vlak problemen liggen.
- Naast het bieden van basale psychosociale ondersteuning, de behoefte en wenselijkheid na te gaan voor verwijzing voor welke specifieke problemen naar welke gespecialiseerde psychosociale en/of (para)medische zorgverlener(s).
- De patiënt te verwijzen naar bij de problemen passende psychosociale/(para)medische zorgverlener(s), bij voorkeur gespecialiseerd in oncologie.
- Bij het ontbreken van een behoefte aan aanvullende ondersteuning terwijl er wel een hoge distress score is, de patiënt te attenderen op gangbare vormen van (zelf)hulp en extra aandacht te hebben voor deze patiënt bijvoorbeeld door het maken van een afspraak voor een vervolgesprek. [Bron: module 'Verwijzing' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

De werkgroep is van mening dat verwijzing naar gespecialiseerde aanvullende zorg goed afgestemd en besproken dient te worden met de patiënt, zodat de patiënt goed geïnformeerd kan beslissen en gemotiveerd is voor de gekozen zorg. Ondanks een hoge distress score of onvervulde zorgbehoeftes zal niet elke patiënt verwezen willen worden. Patiënten bepalen uiteindelijk zelf of zij wel of geen gebruik maken van aanvullende professionele zorg. [Bron: module 'Verwijzing' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

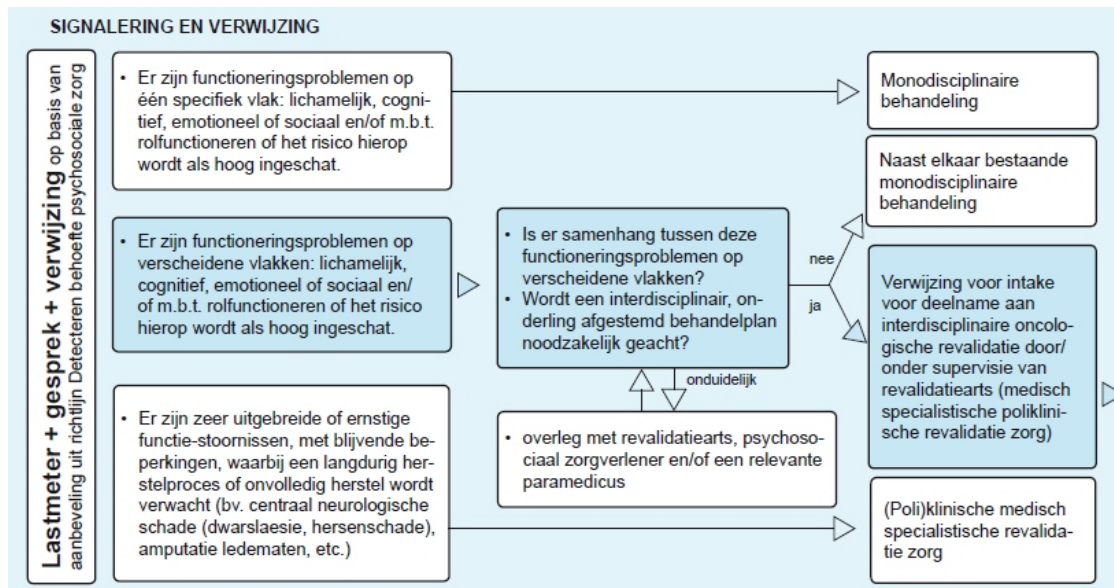
De werkgroep is van mening dat patiënten met een hoge distress score die aangeven geen zorgbehoefte te hebben eventueel besproken kunnen worden in een (psychosociaal) multidisciplinair overleg (MDO). [Bron: module 'Verwijzing' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

De werkgroep is van mening dat, wanneer een patiënt naar meerdere zorgverleners voor verschillende problemen is verwezen, onderling gestructureerd overleg en afstemming over de geconstateerde problematiek en ingezette behandeling op hoofdlijnen tussen de psychosociale en (para)medische zorgverleners onderling en met de basisbehandelaars noodzakelijk is. [Bron: module 'Verwijzing' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

De werkgroep is van mening dat terugrapportage over (het effect van) de gegeven psychosociale en/of paramedische behandeling of over de redenen om af te zien van behandeling naar de verwijzend medisch specialist/arts noodzakelijk is. [Bron: module 'Verwijzing' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

De werkgroep is van mening dat het de voorkeur heeft te verwijzen naar een psychosociale en/of (para)medische zorgverlener met ervaring in oncologie. De [Verwijsgids Kanker](#) geeft een overzicht van deze gespecialiseerde zorgverleners. In het NVPO [deskundigenbestand](#) staan psychosociale zorgverleners geregistreerd die voldoen aan de criteria van hun beroepsvereniging en van de NVPO. [Bron: module 'Verwijzing' uit de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'](#)

Het door de werkgroep geadviseerde proces van signalering en verwijzing staat weergegeven in de [beslisboom](#) 'Medisch specialistische medisch specialistische revalidatie bij oncologie'. [Bron: 'Signalering, bespreking en verwijzing' \(tabblad Overwegingen\) uit de richtlijn 'Medisch specialistische revalidatie bij oncologie'](#).



Bij functioneringsproblemen op verscheidene vlakken (meervoudig), lichamelijk, cognitief, emotioneel of sociaal vlak en/of met betrekking tot rolfunctioneren en/of zingeving of bij een verhoogd risico hierop de onderlinge samenhang en complexiteit bepaald dient te worden. Blijkt er sprake complexe, met andere woorden, onderling samenhangende, problemen en is interdisciplinaire behandeling nodig, waarbij onderlinge afstemming van het behandelplan noodzakelijk is, dan vindt verwijzing plaats naar interdisciplinaire medisch specialistische revalidatie. Als sprake is van problematiek op verscheidene vlakken (meervoudig), maar deze niet complex is, dan geeft de richtlijn aan dat behandeling door naast elkaar bestaande monodisciplinaire behandelingen, gecoördineerd door een medisch specialist/oncoloog, mogelijk geïndiceerd is. Dit is dus geen medisch-specialistische revalidatie.

Bij zeer uitgebreide of ernstige functiestoornissen, met blijvende beperkingen, waarbij een langdurig herstelproces of onvolledig herstel wordt verwacht verwezen dient te worden naar (poli)klinische medisch specialistische revalidatiezorg.

Als de behandelaar samen met de patiënt niet tot een duidelijk verwijsadvies kan komen, omdat de samenhang tussen de verscheiden functioneringsproblemen onduidelijk is, dan dient de behandelaar (of een andere geschikte zorgprofessional, waaraan het signaleren en verwijzen gedelegeerd is) te overleggen met bijvoorbeeld een revalidatiearts, psychosociaal hulpverlener en/of een relevante paramedicus.

Bron: module 'Signalering, bespreking en verwijzing' uit de richtlijn 'Medisch specialistische medisch specialistische revalidatie bij oncologie'

Literatuurbespreking:

Voor een overzicht van de samenvatting literatuur zijn de volgende modules te raadplegen:

- '[Signalering, bespreking en verwijzing](#)' uit de richtlijn '[Medisch specialistische revalidatie bij oncologie](#)'
- '[Verwijzing](#)' uit de richtlijn '[Detecteren behoefte psychosociale zorg](#)'

Overwegingen:

Voor een overzicht van de samenvatting van de overwegingen zijn de volgende modules te raadplegen:

- '[Signalering, bespreking en verwijzing](#)' uit de richtlijn '[Medisch specialistische revalidatie bij oncologie](#)'
- '[Verwijzing](#)' uit de richtlijn '[Detecteren behoefte psychosociale zorg](#)'

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.

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,
 - ◆ bij klachten van compressie zenuwplexus
 - ◆ bloeding
 - ◆ pijn
 - ◆ stuwing.

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:

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 systematische reviews gepubliceerd [Bristow 1996⁷; Munkarah 2004³⁹, Harter 2005²⁷] welke dus alleen zijn gebaseerd op bovengenoemde retrospectieve of prospectieve cohortstudies.

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 (2006²⁸) 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](#).

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 werkgroep 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 patiënten.

Het verdient aanbeveling om tijdens de behandeling van het ovariumcarcinoom de patiënten op de hoogte te stellen van de mogelijkheid tot psychosociale zorg.

Het verdient aanbeveling 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:

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 patiënten hun referentiekader van 'goede' kwaliteit van leven bijstellen. Onderzoek naar kwaliteit van leven specifiek bij vrouwen met ovariumcarcinoom laat zien dat 33 % van de patiënten 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](#) 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 patiënten. Er zijn verschillende studies gedaan naar de effecten van psychosociale interventies bij borstkankerpatiënten en bij heterogene groepen kankerpatiënten. 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.

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.

Maughan [2001⁹⁶] 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.

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.

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

Conclusies:

Angst en depressie

De werkgroep 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 Mening van de werkgroep op basis van Devine 1995⁹⁵, Arving 2007⁹⁴, Uitterhoeve 2004⁹⁷

Misselijkheid en braken

De werkgroep 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 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 Mening van de werkgroep op basis van Devine 1995⁹⁵

Stemming

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

Niveau 4: D Mening van de werkgroep op basis van Arving 2007⁹⁴, Devine 1995⁹⁵, Uitterhoeve 2004⁹⁷

Coping

De werkgroep 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 bijdragen aan een betere kwaliteit van leven

Niveau 4: D Mening van de werkgroep op basis van Arving 2007⁹⁴, Devine 1995⁹⁵, Uitterhoeve 2004⁹⁷

Seksualiteit

De werkgroep 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 Mening van de werkgroep op basis van Maughan 2001⁹⁶

Overwegingen:

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 gevormd 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.

Communicatie en voorlichting

Literatuurbespreking:

Communicatie

Met patiënte:

- 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 (liefst 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

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.

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

Literatuurbespreking:

Inleiding

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.

Bij de behandeling van het ovariumcarcinoom 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 ovariumcarcinoom) 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 cohortstudies. 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 studie [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

Ieder ziekenhuis dient te functioneren binnen een regionaal samenwerkingsverband met een regulier multidisciplinair oncologisch overleg.

[Niveau 4:](#) D Mening van de werkgroep

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 wél 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.

Indicatoren

Aanbevelingen:

Aanleiding

De indicatorenset epitheliaal ovariumcarcinoom is opgesteld ter ondersteuning van de implementatie van aanbevelingen uit de richtlijn epitheliaal ovariumcarcinoom 2.0 en voor de evaluatie van het richtlijngebruik. Registratie van de indicatoren epitheliaal ovariumcarcinoom vindt plaats bij de richtlijnimplementatie vanaf 2012. Deze wordt projectmatig ingezet door IKNL en bij voorkeur met online monitoring. Met als uiteindelijk overstijgend doel dat elke oncologische patiënt die daarvoor op basis van signalering in aanmerking komt tijdig en 'op maat', conform de aanbevelingen in de richtlijn, epitheliaal ovariumcarcinoom aangeboden krijgt.

Methodiek

De indicatorset epitheliaal ovariumcarcinoom is opgesteld door de werkgroep indicatorenset epitheliaal ovariumcarcinoom. Dit is een subwerkgroep van de gehele richtlijnwerkgroep epitheliaal ovariumcarcinoom aangevuld met een expert vanuit het IKNL op het gebied van de Nederlandse Kankerregistratie. Deze kerngroep heeft voor alle nieuwe aanbevelingen indicatoren geformuleerd. Na verdere uitwerking van deze set door de procesbegeleiders is de set vastgesteld door de werkgroep indicatorenset epitheliaal ovariumcarcinoom en vervolgens door de gehele richtlijnwerkgroep.

Indicatorset epitheliaal ovariumcarcinoom

Indicator	
	Aanwezigheid gynaecologisch oncoloog bij de operatie ovariumcarcinoom <ul style="list-style-type: none">• 1.<ul style="list-style-type: none">• a. Aanwezigheid bij stadiëringsoperatie• b. Aanwezigheid bij debulkingsoperatie
2	Compleetheit van de stadiëringsoperatie bij laag stadium ovariumcarcinoom patiënten
3	Percentage patiënten zonder macroscopische afwijkingen dat door een complete stadiëring migreert van een laag naar een hoog stadium
4	Reden incompleetheit stadiëringsoperatie bij ovariumcarcinoom patiënten
5	Compleetheit van de debulkingsoperatie bij hoog stadium ovariumcarcinoom patiënten <ul style="list-style-type: none">• a. % complete debulking• b. % optimale debulking
6	Behandeling met chemotherapie per FIGO-stadium (aantal kuren, type medicatie)
7	Spreiding en concentratie van behandeling ovariumcarcinoom (volume per instelling)
8	Psychosociale/verpleegkundige zorg aanwezig
9	Signalering psychosociale problemen
10	Patiënt preoperatief/postoperatief besproken in MDO

Deze indicatoren worden in de volgende [bijlage](#) nader beschreven. Rapportage over de uitkomsten van het evaluatie project vindt u [hier](#).

Zorgpaden

Literatuurbespreking:

Oncologische zorg is per definitie multidisciplinair en vaak organisatieoverstijgend. De zorgprocessen zijn complex en dat vraagt om goede afstemming en samenwerking binnen en tussen organisaties op basis van de in richtlijnen beschreven laatste stand van de wetenschappelijke evidentie. Een [zorgpad Ovariumcarcinoom](#) kan hierbij behulpzaam zijn.

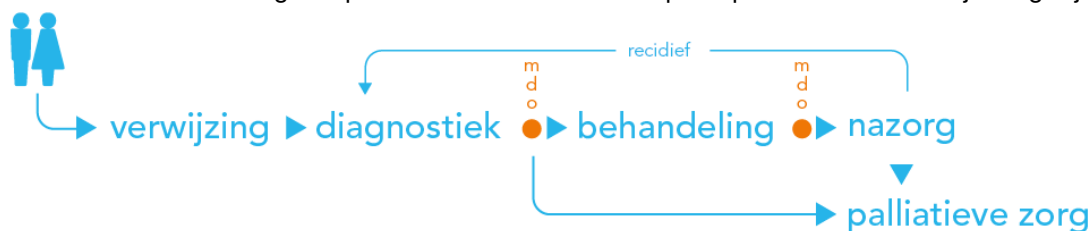
Wat is een zorgpad?

Een oncologisch zorgpad is een logisch samenhangend geheel van individuele zorgprocessen die een patiënt met een specifiek oncologisch ziektebeeld doorloopt vanaf de eerste zorgvraag tot survivor of overlijden.

In het zorgpad zijn de verschillende fasen in het zorgproces, in de gehele keten, zowel intra- als extramuraal beschreven. Het uitgangspunt is dat het zorgproces een continu proces is, waarbij de verschillende schakels naadloos op elkaar dienen aan te sluiten. Door continue monitoring, analyse en structurering van het zorgproces, krijgt u inzicht in de kwaliteit van zorg en neemt de transparantie van de geleverde zorg toe.

Meerwaarde

Het doel van een zorgpad is goede zorg voor de patiënt met aandacht voor het proces, de planning en de organisatie. Het zorgpad is gebaseerd op de meest recente richtlijnen, normen en best practices. U krijgt inzicht in de logistiek van het zorgproces met duidelijke afspraken over taken en bevoegdheden. Dit leidt tot betere samenwerking. De patiënt heeft een vast aanspreekpunt en weet hoe zijn zorgtraject er uitziet.



IKNL formats zorgpaden

Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) heeft generieke formats ontwikkeld die als leidraad kunnen dienen bij het ontwikkelen en implementeren van (organisatie overstijgende) zorgpaden volgens het model Integrale Oncologische Zorgpaden (IOZP; IKNL 2016). De volgende tumorspecifieke formats zorgpaden zijn ontwikkeld: long, prostaat-, ovarium-, galweg-, colorectaal carcinoom, melanoom en borstkanker. Een niet-tumorspecifieke format en een format zorgpad palliatieve zorg zijn eveneens ontwikkeld.

De formats geven een globaal zorgpad weer en zijn niet specifiek beschreven vanuit een organisatie. Organisaties of zorgketens kunnen de formats zelf aanpassen op basis van de lokale werkwijze en afspraken.

De formats zijn gratis te downloaden vanuit de IKNL webshop. Klik hier om naar het format [zorgpad Ovariumcarcinoom](#) te gaan.

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, Sehouli 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 - Skírnisdóttir I

[Skírnisdóttir 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](#)

100 - Vergote

Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. [N Engl J Med. 2010;363\(10\):943-53.](#)

101 - Kumar

Kumar L, Hariprasad R, Kumar S, et al. Upfront surgery vs neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian carcinoma (EOC): a randomized study. IGCS 13. Prague 2010 (A824).

102 - Liu

Liu EL, Mi RR. Neoadjuvant intraarterial chemotherapy and embolization in treatment of advanced ovarian epithelial carcinoma. [Chinese Medical Journal \(Engl\) 2004;117\(10\):1547-51.](#)

103 - Morrison

Morrison J, Swanton A, Collins S, Kehoe S. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. [Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007;4\(4\):CD005343](#)

104 - Onda

Onda T, Matsumoto K, Shibata T, Sato A, Fukuda H, Konishi I, et al. Phase III trial of upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. [Jpn J Clin Oncol. 2008;38\(1\):74-7.](#)

105 - Adams G

Adams G, Zekri J, Wong H, et al. Platinum-based adjuvant chemotherapy for early-stage epithelial ovarian cancer: single or combination chemotherapy? [BJOG. 2010 Nov;117\(12\):1459-67.](#)

106 - Bamias A

Bamias A, Bamia C, Karadimou A, et al. A risk-adapted strategy of adjuvant paclitaxel/carboplatin in early-stage ovarian cancer: time-dependent effect of 4 versus 6 cycles on outcome. [Oncology. 2011; 81: 365-71.](#)

107 - Chan KKL

Chan KKL, Tam KF, Tse KY, et al. The role of regular physical examination in the detection of ovarian cancer recurrence. [Gynecol Oncol. 2008 Aug;110\(2\):158-61.](#)

108 - Clarke T

Clarke T, Galaal K, Bryant A, et al. Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.: CD006119. DOI: 10.1002/14651858.CD006119.pub3.](#)

109 - du Bois A

du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. [J Natl Cancer Inst. 2003 Sep 3;95\(17\):1320-9.](#)

110 - [Eeles RA](#)

Eeles RA, Morden JP, Gore M, et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: resultat of the AHT Randomized Trial. [J Clin Oncol. 2015 Dec 10;33\(35\):4138-44.](#)

111 - [Fehm T](#)

Fehm T, Heller F, Krämer S, et al. Evaluation of CA125, physical and radiological findings in follow-up of ovarian cancer patients. [Anticancer Res. 2005 May-Jun;25\(3A\):1551-4.](#)

112 - [Gadducci A](#)

Gadducci A, Fuso L, Cosio S, et al. Are surveillance procedures of clinical benefit for patients treated for ovarian cancer? A retrospective Italian multicentric study. [Int J Gynecol Cancer. 2009 Apr;19\(3\):367-74.](#)

113 - [Geurts SME](#)

Geurts SME, van Altena AM, de Vegt F, et al. No supportive evidence for clinical benefit of routine follow-up in ovarian cancer: a Dutch multicenter study. [Int J Gynecol Cancer. 2011;21:647-653.](#)

114 - [Gezondheidsraad](#)

Gezondheidsraad. Nacontrole in de oncologie. Doelen onderscheiden, inhoud onderbouwen. Den Haag: Gezondheidsraad 2007; publicatienr. 2007/10.

115 - [Hoskins PJ](#)

Hoskins PJ, Le N, Gilks B, et al. Low-stage ovarian clear cell carcinoma: population-based outcomes in British Columbia, Canada, with evidence for a survival benefit as a result of irradiation. [J Clin Oncol. 2012 May 10;30\(14\):1656-62.](#)

116 - [Kajiyama H](#)

Kajiyama H, Mizuno M, Shibata K, et al. Recurrence-predicting prognostic factors for patients with early-stage epithelial ovarian cancer undergoing fertility-sparing surgery: a multi-institutional study. [Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Apr;175:97-102.](#)

117 - [Katsumata N](#)

Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. [Lancet. 2009;374\(9698\):1331-8.](#)

118 - [Kehoe S](#)

Kehoe S, Hook J, Nankvell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. [Lancet. 2015 Jul 18;386\(9990\):249-57.](#)

119 - [Kew F](#)

Kew F, Galaal K, Bryant A, Naik R. Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. [Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jun 15;\(6\):CD006119. doi: 10.1002/14651858.CD006119.pub2](#)

120 - [Koskas M](#)

Koskas M, Chereau E, Ballester M, et al. Wound complications after bevacizumab treatment in patients operated on for ovarian cancer. [Anticancer Res. 2010 Nov;30\(11\):4743-7.](#)

121 - [Lee JY](#)

Lee JY, Kim TH, Suh DH, et al. Impact of guideline adherence on patient outcomes in early-stage epithelial ovarian cancer. [Eur J Surg Oncol. 2015 Apr;41\(4\):585-91.](#)

122 - [Lim MC](#)

Lim MC, Lee JS, Nam BH, et al. Lower extremity edema in patients with early ovarian cancer. [J Ovarian Res. 2014 Mar 7;7:28.](#)

123 - [Long KC](#)

Long KC, Levinson KL, Diaz JP, et al. Ventral hernia following primary laparotomy for ovarian, fallopian tuba, and primary peritoneal cancers. [Gynecol Oncol. 2011 Jan;120\(1\):33-7](#)

124 - [Maggioni A](#)

Maggioni A, Benedetti, Panici P, et al. Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer. [Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2003 Apr;43\(2\):148-51.](#)

125 - [Matsuo K](#)

Matsuo K, Yoshino K, Hiramatsu K, Banzai C, Hasegawa K, Yasuda M, et al. Effect of lymphovascular space invasion on survival of stage I epithelial ovarian cancer. [Obstetrics and gynecology. 2014; 123: 957-65.](#)

126 - [Menczer J](#)

Menczer J, Chetrit A, Sadetzki S, et al. Follow-up of ovarian and primary peritoneal carcinoma: the value of physical examination in patients with pretreatment elevated CA125 levels. [Gynecol Oncol. 2006 Oct;103\(1\):137-40.](#)

127 - [Muraji M](#)

Muraji M, Ovarian Cancer National Alliance, Iwasaki S et al. Histopathology predicts clinical outcome in advanced epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and debulking surgery. [Gynecol Oncol. 2013;131\(3\):531-4.](#)

128 - [Olaitan A](#)

Olaitan A, Murdoch J, Anderson R, et al. A critical evaluation of current protocols for the follow-up of women treated for gynecological malignancies: a pilot study. [Int J Gynecol Cancer. 2001 Sep-Oct;11\(5\):349-53.](#)

129 - [Ovarian Cancer National Alliance](#)

Ovarian Cancer National Alliance (www.ovariancancer.org) and SEER Cancer Statistics Review, 1975–2005, National Cancer Institute. Bethesda, Md., 2009, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/

130 - [Ozols RF](#)

Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. [J Clin Oncol. 2003 Sep 1;21\(17\):3194-200.](#)

131 - [Panici PB](#)

Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systemic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. [J Natl Cancer Inst. 2005 Apr 20;97\(8\):560-6.](#)

132 - [Park HJ](#)

Park HJ, Nam EJ, Rha SY, et al. A new prognostic index model using meta-analysis in early-stage epithelial ovarian cancer. [Gynecol Oncol. 2012;126\(3\):357-63.](#)

133 - [Paulsen T](#)

Paulsen T, Kaern J, Trope C. Improved 5-year disease-free survival for FIGO stage I epithelial ovarian cancer patients without tumor rupture during surgery. [Gynecol Oncol. 2011; 122: 83-8.](#)

134 - [Pignata S](#)

Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al; Multicentre Italian Trials in Ovarian cancer (MITO-7); Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens et du sein (GINECO); Mario Negri Gynecologic Oncology (MaNGO); European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT-OV-10); Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Investigators. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. [Lancet Oncol. 2014 Apr;15\(4\):396-405.](#) doi: 10.1016/S1470-2045(14)70049-X. Epub 2014 Feb 28.

135 - [Piovano E](#)

Piovano E, Attamante L, Macchi C, et al. The role of HE4 in ovarian cancer follow-up: a review. [Int J Gynecol Cancer. 2014;24:1359-65.](#)

136 - [Rustin GJS](#)

Rustin GJS, van der Burg MEL, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. [Lancet. 2010;376:1155-63.](#)

137 - [Ryan M](#)

Ryan M, Stainton MC, Slaytor EK, Jaconelli C, Watts S, Mackenzie P. Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer. [Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2003;43:148-151.](#)

138 - [Spencer RJ](#)

Spencer RJ, Hayes KD, Rose S, et al. Risk factor for early-occurring and late-occurring incisional hernias after primary laparotomy for ovarian cancer. [Obstet Gynecol. 2015 Feb;125\(2\):407-13.](#)

139 - [Takada T](#)

Takada T, Iwase H, Iitsuka C, et al. Adjuvant chemotherapy for stage I clear cell carcinoma of the ovary: an analysis of fully staged patients. [Int J Gynecol Cancer. 2012 May;22\(4\):573-8.](#)

140 - [Tanner EJ](#)

Tanner EJ, Chi DS, Eisenhauer EL, et al. Surveillance for the detection of recurrent ovarian cancer: Survival impact or lead-time bias? [Gynecol Oncol. 2010 May;117\(2\):336-40.](#)

141 - [Van Altena AM](#)

Van Altena AM, Kolwijck E, Spanjer MJ, et al. CA125 nadir concentration is an independent predictor of tumor recurrence in patients with ovarian cancer: a population-based study. [Gynecol Oncol. 2010 Nov;119\(2\):265-9.](#)

142 - Vergote I

Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. [N Engl J Med 2010;363:943-53.](#)

143 - Von Georgi R

Von Georgi R, Schubert K, Grant P, et al. Post-therapy surveillance and after-care in ovarian cancer. [Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;114:228-33](#)

144 - Winter WE

Winter WE, Maxwell GL, Tian C, et al. Gynecologic Oncology Group Study. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. [J Clin Oncol. 2007;25\(24\):3621-7.](#)

145 - Wu TI

Wu TI, Lee CL, Liao PJ, et al. Survival impact of initial surgical approach in stage I ovarian cancer. [Chang Gung Med J. 2010 Sep-Oct;33\(5\):558-67.](#)

146 - Allemani

Allemani, C., Matsuda, T., Di Carlo, V., Harewood, R., Matz, M., Niksic, M., . . . Coleman, M. P. (2018). Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*, 391(10125), 1023-1075. doi:10.1016/s0140-6736(17)33326-3

147 - Armstrong

Armstrong, D. K., Bundy, B., Wenzel, L., Huang, H. Q., Baergen, R., Lele, S., . . . Burger, R. A. (2006). Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 354(1), 34-43. doi:10.1056/NEJMoa052985

148 - Bristow

Bristow, R. E., Tomacruz, R. S., Armstrong, D. K., Trimble, E. L., & Montz, F. J. (2002). Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*, 20(5), 1248-1259. doi:10.1200/jco.2002.20.5.1248

149 - Cascales-Campos

Cascales-Campos, P. A., Gil, J., Gil, E., Feliciangeli, E., Gonzalez-Gil, A., Parrilla, J. J., & Parrilla, P. (2014). Treatment of microscopic disease with hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy after complete cytoreduction improves disease-free survival in patients with stage IIIC/IV ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*, 21(7), 2383-2389. doi:10.1245/s10434-014-3599-4

150 - Fagotti

Fagotti, A., Costantini, B., Petrillo, M., Vizzielli, G., Fanfani, F., Margariti, P. A., . . . Scambia, G. (2012). Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a case-control study on survival in patients with two year follow-up. *Gynecol Oncol*, 127(3), 502-505. doi:10.1016/j.ygyno.2012.09.020

151 - Gori

Gori, J., Castano, R., Toziano, M., Habich, D., Staringer, J., De Quiros, D. G., & Felci, N. (2005). Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 15(2), 233-239. doi:10.1111/j.1525-1438.2005.15209.x

152 - Jaaback

Jaaback, K., Johnson, N., & Lawrie, T. A. (2016). Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(1), Cd005340. doi:10.1002/14651858.CD005340.pub4

153 - Kim

Kim, J. H., Lee, J. M., Ryu, K. S., Lee, Y. S., Park, Y. G., Hur, S. Y., . . . Kim, S. J. (2010). Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using paclitaxel in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol*, 101(2), 149-155. doi:10.1002/jso.21448

154 - Ohno

Ohno, S., Siddik, Z. H., Kido, Y., Zwelling, L. A., & Bull, J. M. (1994). Thermal enhancement of drug uptake and DNA adducts as a possible mechanism for the effect of sequencing hyperthermia on cisplatin-induced cytotoxicity in L1210 cells. *Cancer Chemother Pharmacol*, 34(4), 302-306.

155 - Ryu

Ryu, K. S., Kim, J. H., Ko, H. S., Kim, J. W., Ahn, W. S., Park, Y. G., . . . Lee, J. M. (2004). Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 94(2), 325-332. doi:10.1016/j.ygyno.2004.05.044

156 - van Driel

van Driel, W. J., Koole, S. N., Sikorska, K., Schagen van Leeuwen, J. H., Schreuder, H. W. R., Hermans, R. H. M., . . . Sonke, G. S. (2018). Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 378(3), 230-240. doi:10.1056/NEJMoa1708618

157 - Walker

Walker, J. L., Armstrong, D. K., Huang, H. Q., Fowler, J., Webster, K., Burger, R. A., & Clarke-Pearson, D. (2006). 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*, 100(1), 27-32. doi:10.1016/j.ygyno.2005.11.013

158 - Warschkow

Warschkow, R., Tarantino, I., Lange, J., Muller, S. A., Schmied, B. M., Zund, M., & Steffen, T. (2012). Does hyperthermic intraoperative chemotherapy lead to improved outcomes in patients with ovarian cancer? A single center cohort study in 111 consecutive patients. *Patient Saf Surg*, 6(1), 12. doi:10.1186/1754-9493-6-12

159 - Wright

Wright, A. A., Bohlke, K., Armstrong, D. K., Bookman, M. A., Cliby, W. A., Coleman, R. L., . . . Edelson, M. I. (2016). Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol*, 143(1), 3-15. doi:10.1016/j.ygyno.2016.05.022

Bijlagen

1. Leden richtlijncommissie ovariumcarcinoom

Samenstelling van de werkgroep 2012:

Prof.dr. L.F.A.G. Massuger, gynaecologisch oncoloog, UMC St Radboud, Nijmegen (NVOG/ WOG)

Mevr. dr. M.E.L. van der Burg, medisch oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam (WOG/ NVMO/NVOG)

Mevr. dr. P.B. Ottevanger, medisch oncoloog, UMC St Radboud, Nijmegen (NVOG/ WOG/ NVMO/ NIV/ NVO)

drs. T. van Vegchel, adviseur richtlijnen, IKNL (procesbegeleider)

Mevr. J. Liu, secretaresse IKNL

Samenstelling van de werkgroep 2009:

- 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, IKNL, Nijmegen
- Mevr. M.J.W. Huibers, projectsecretaresse, IKNL, 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

2012, update van de volgende uitgangsvragen:

Welke behandeling heeft de voorkeur bij gevorderde ziekte: inductiechemotherapie met interventie chirurgie of primaire
Leidt vroegtijdige (en op dat moment asymptomatische) opsporing van een ontwikkelend recidief ovariumcarcinoom m
overleving en wat is hiervan de invloed op het welzijn (kwaliteit van leven) van een patiënt?

2009:

Diagnostiek:

- Heeft beeldvormende diagnostiek toegevoegde waarde bij een patiënte met een FIGO III ovariumcarcinoom m.b.t. 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 diagnose?
- Leidt het structureel bepalen van een RMI (Risk of Malignancy Index) tot een duidelijk verbeterde positief en negatief voorspelling bij 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 de diagnose van primaire ovariële maligniteit?

Therapie, vroeg stadium:

- Leidt een complete pelviene en paraaortale lymfadenectomie, in vergelijking met een lymfkliersampling (n=5-10), tot een verbeterde overleving?
- 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 chemotherapie-kuren (paclitaxel/carboplatin) bij patiënten met vroeg stadium ovariumcarcinoom?
- Hoe groot is de kans op lymfkliermetastasen bij een patiënt met een graad I FIGO I mucineus of sereus ovariumcarcinoom m.u.v. lymfadenectomie/lymfkliersampling)?

Therapie, gevorderd stadium:

- Welke behandeling heeft de voorkeur: inductiechemotherapie met interventiechirurgie of primaire debulking waarna adjuvante chemotherapie?
- 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 suspensie ovariumcarcinoom?
- Wat is het optimale aantal standaard chemotherapie-kuren (paclitaxel/carboplatin) bij patiënten met gevorderd stadium ovariumcarcinoom?
- Heeft een zonder reden van het protocol afwijkende uitvoering van de chemotherapie (bv dosisaanpassing, groter aantal kuren) invloed op de overleving?

Diagnose recidief:

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

Therapie, recidief:

- Leidt, specifiek bij het recidief, het hernieuwd uitvoeren van chirurgie in de vorm van een (poging tot) debulking tot een verbeterde overleving, 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 stadium ovariumcarcinoom?
- Zijn ervaring van medisch oncoloog en locatie (aard ziekenhuis) medebepalend in de prognose van een patiënt met een gevorderd stadium ovariumcarcinoom?
- Leidt structureel regionaal overleg tot een verbeterde prognose voor de patiënt?

Psychosociaal:

- Leidt structurele begeleiding door een gespecialiseerde psychosociale hulpverlener (seksuoloog, maatschappelijk werker, oncologie) tot een verbeterde kwaliteit van leven bij patiënten tijdens en na behandeling?
- Indien een patiënt inzicht heeft tot haar dossier leidt dit tot meer inzicht bij patiënt en zodoende tot een verbeterde prognose?

Erfelijkheid:

- Leidt screening van vrouwen met familiale en/of genetische belasting voor ovariumcarcinoom tot een verbeterde prognose indien 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 2009

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 2019. Gebruikt: neoplasms / cancer, / tumor/ tumour/ carcinoma/ malignancy, gecombineerd met de stam ovar*, allen als vrij trefwoord 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 node

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

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

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

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

Vraag 7 CA-125-Antigen / tumor-markers-biological / CA125/ ca 125/ cancer antigen/ tumor marker/ serial monitoring/ re-evaluated/ monitoring recurrent* Deze termen werden gecombineerd met: neoplasm-residual/ recurrent* / residual / relaps/ quality-of-life / time-factors / patient-satisfaction

Vraag 8. psychosocial-Care/ Rehabilitation-Psychosocial/ Community-Reintegration/ Support-Psychosocial/ Nursing-Care/ psychosocial intervention/ Psychosocial-Factors/ Advanced-Nursing-Practice/ psychiatry/ psychology/ social-psychology/ mental-health/ empathy/ doctor-nurse-relation/ doctor-patient-relation/ mental-compliance/ nurse-patient-relationship/ social-network/ nursing-care/ Nursing-Process/ Adaptation-Psychological/ Social-Support/ nursing/ psychology/ Health-Personnel/ Community Nursing-Staff/ Empathy-, Needs-Assessment/ Motivation-/ Intention-, Power-Psychology, Models-Nursing/ social work/ Sexuality/ Women's-Health, gecombineerd met de term quality of life.

Vraag 9. Medical-Oncology/ Internal-Medicine/ Specialties/ Physicians/ Hospitalists/ Hospitals/ Academic-Medical-Center/ Patient-Centered-Care/ Patient-Care-Team/ Health-Care-Reform/ Physician's-Practice-Patterns/ gynaecologist/ gynaecology 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, systematische controlled trials (CT's). Waar deze niet voorhanden waren werd verder gezocht naar vergelijkend cohort onderzoek, vertelonderzoek.

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

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	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat

	kwaliteit van voldoende omvang	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	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, cohort-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 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 en 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

2012:

CRGO

2009:

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 bewaakt door het programmabureau IKNL. Om verscheidene redenen kan actualisatie eerder dan beoogd nodig zijn. Zo nodig wordt de actualisatie van de richtlijn door het programmabureau IKNL bewaakt.

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 verspreid onder de professionals via de (wetenschappelijke) verenigingen (websites van IKNL). Tevens wordt de richtlijn 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. 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 zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen.

IKNL 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 van toepassing zijn. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn.

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.

14. AGREE

Het AGREE Instrument is opgebouwd uit 23 onderdelen verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte checklist.

- **Onderwerp en doel** betreft het doel van de richtlijn de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft.
- **Betrokkenheid van belanghebbenden** richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.
- **Methodologie** hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de kwaliteit van het bewijsmateriaal.
- **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 aanbevelingen.
- **Onafhankelijkheid van de opstellers** betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van de bijdragen van de opstellers.

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)	Prevalentie (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. *Studiotype*: 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 geclassificeerd 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 studie 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
Takehima N, 2005	C	cohort	208 (193 macroscopisch stadium I-II, 15 stadium III)	behandeld tussen 1995 en 2005	-maligne ovarium tumor -systematische lymfadenectomie met ≥ 30 klieren	Systematische lymfadenectomie pelviene en para-aortale klieren, ≥ 30	-

Richtlijn: Epitheliaal Ovariumcarcinoom (2.2)

					verwijderd -geen pre-operatieve chemotherapie	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	Behandeld	-maligne ovarium	lymfkliersampling	-

			macroscopisch stadium I-II, 66 stadium III-VI)	tussen 1979 en 1984	tumor-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.

								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

A2	RCT	380/457			3xCP		
----	-----	---------	--	--	------	--	--

Bell 2006 Gyn Oncol			29% incomplete stagering	la gr3, lb gr 3, clear cell, lc, ll na complete resectie	6x CP P:175 mg/m2 in 3 uur C: 7,5 AUC in 30 min elke 3 wkn		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 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.

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, FIGO III EOC, only English	(component) IP chemotherapie	IV chemo-therapie	Surviv IV) Bijwer Comp

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 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 prevent one death (NND), numbers needed to prevent one serious adverse event (NNSAE), 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

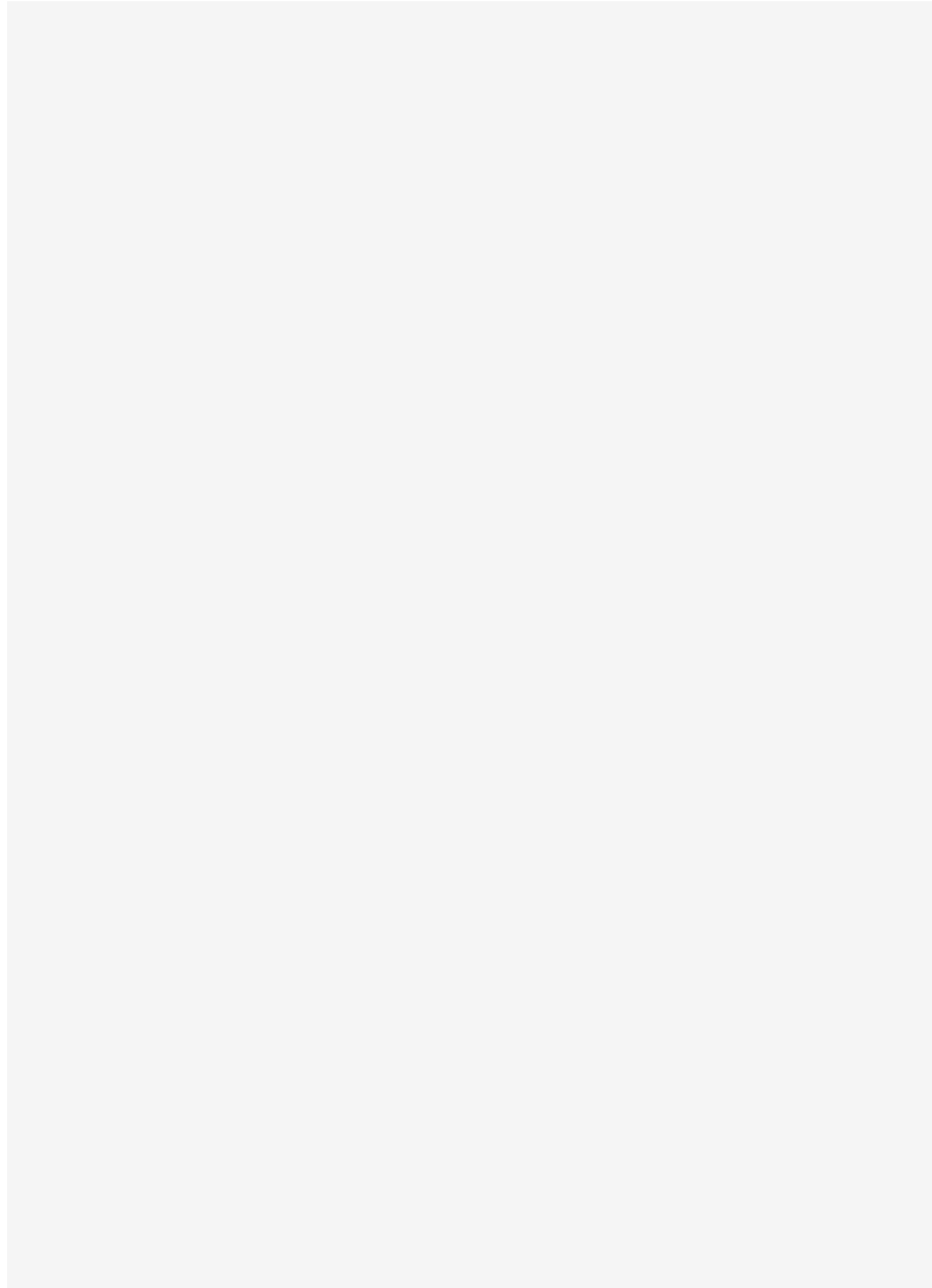
Algemeen; het betreft RCT's met wisselende therapie schemata. Het huidige gebruik van carboplatin is hierbij niet vergeleken met een multiple treatment meta-analysis toegevoegd. De evidence van een dergelijke procedure moet nagezien worden.

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	Syste-matische 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)	P d d 2 d c m

Bristow RE, 2007	*	Review	3 RCTs en 6 vergelijkende en 26 niet-vergelijkende cohort studies	Patiënten met gevorderd stadium epitheliaal ovariumcarcinoom	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. Vragen die niet tot uiting komen in de tabel.

20. Evidencetabel: cytoreductieve chirurgie

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

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)	Uitkomstmaten Incl follow up (9)	Effectmaat Resultaat (10)	Overige opmerkingen (11)
Harter 2005	C*	SR 23 studies, all retrospective or prospective non randomised	1795	Recurrent EOC	Alle studies naar sec surgery bij OC '85-'05 Exclusion: containing >15% other surgeries/histologies, <20 patients, only one procedure, or first chemo and then surg	Secondary cytoreduction	geen	Complete debulking Mortality rates Postop morbidity Survival Predictors of survival Predictors of surgical success:	Complete debulking : 9-82% Mortality rates: 0-3% Postop morbidity: 8-52% Median survival 16-100 mths All trials (-2 smaller ones): sign. prolonged survival with complete debulking. Controversial findings for optimal debulking <i>Multivariate analysis</i> (P<0.05): TFI/DTI, no prior chemo, no. of disease sites, diameter lesions, ascites, surgical outcome, platinum chemo afterwards <i>Multivariate analysis</i> (P<0.05): Performance status, FIGO status, 2nd look operation, no prior salvage chemo, no. of sites, diameter of lesion, ascites, peritonitis carcinomatosis	No RCT's Studies <'95 included Selection bias Different definitions, surgical techniques, methodologies
Munkarah, 2004	C*	SR 7 retrospect. observationele studies 2 prosp non-randomized cohorten	631	Median age 50-62	Alle studies naar sec cytoreduction for recurrent EOC after disease free interval 1977-2001	Secondary cytoreduction	geen	Success of surgery Predictors of survival	Optimal in 67% CI 63-71% Macroscopic free 41% CI 37-45% Major complications 11% CI 8-13% Periop mortality 1,4% CI 0-3,4% Survival after optimal surg 9-56.9 mths Survival after suboptimal <8-25,1 Survival after macrosc free 29-100 mths	No RCT's Studies <'95 included Studies use different definitions debulking, varying DFI, no info on post op treatment
Classe 2004	-	Review								French review Non-systematic
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	Optimal resection 57-87% DFS after surg: 3-43 mths Predictors: DF interval, smaller residuals	Review over studies <'96 Limited search strategy No clear inclusion criteria for search Conclusion: non-systematic review

Richtlijn: Epitheliaal Ovariumcarcinoom (2.2)

									35% surgical morbidity, G.I. compl 11%, pulmonary 6% death 1%	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

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)	Uitkomstmaten Incl follow up (9)	Effectmaat Resultaat (10)	Overige opmerkingen (11)
Chi 2006	C	Retrospect. cohort study	153	Median age 56,5	Recurrent OC, Aim of secondary cytoreduction	Secondary cytoreduction	geen	Follow up median: 36.9 mths DFS OS (median) Prognostic factors for survival	17 mths (range 2.3-251) 41.7 mths (CI:36-47.2) Multivariate analysis Disease free interval: p=.004 Nr of sites: p=.01 Residual disease: p<.001	Selection bias
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 up: median 19 months Complete resection 50% Association complete debulking and survival Predictors for no residual multivariately (absence of ascites, performance status, stage) Predictors for survival multivariately (complete resection, ascites, platinum chemo	Complete debulking HR 4,33 CI 2.53-7,43 P<0.0001 Ascites: HR 4,63 CI 1,81-11,76 P=0.0001 Performance: HR 2.41 CI 1,41-4,08 P=0.001 Stage: HR 1,87 CI 4,04-3,37 P0,036 Complete resection: HR 2,86 CI 1,66-4,93 P<0.001 Ascites: HR 2,09 CI 1,18-3,71 p 0.012 Platinum: HR 1,83 CI 1,16-2,88 p=0.009	Selection bias
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 of surgery Survival Predictors for survival multivariately	Macroscopic free: 78,8% < 1 cm 8,5% 1-2 cm 8,5% >2 cm 4,9% median survival 49 mths ≤ 1 cm : 61 mths >1 cm 19 mths (P= .02) Macroscopic free P=.02 CA125 level pre op P=.04	Well described selection Selection bias remains 9 Patients received chemo before surgery!!

Richtlijn: Epitheliaal Ovariumcarcinoom (2.2)

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 receiving complete remission, '90-'00	Secondary surgery and chemotherapy (n=23)	Chemotherapy n=28	Survival time (multivariately)	Chemo free interval >6 mths: CI: 0.153-0.987 p=.047 Surgery and chemo: CI: 1.611-10.914 p=.0003	No description of selection for surgery, no randomisation, too small numbers for level B evidence
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 survival Duration of stay Duration of time pts could have intake as per their preference In surgery group: prognosis was influenced by :	Surgery group: 41.7 mths Controls: 18.8 mths P<0.01 15.8 vs 8.3 p<0.05 24.6 vs 13.8 p<0.0 residual disease p<0.05	Selection bias, Limited numbers
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	Complete surgery: 74.5% Predictors for survival multivariately: interval, nr imaging sites, residual disease	Interval: p <0,1 Nr sites: p <.03 Rediduals : p <.01	Selection bias Different salvage chemo, different surgeons
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 up median 45 mths (20-105) Optimal surgery 100% Median blood loss 100cc (10-600) Hospitalization 4 days (2-10) No postop morbidity Overall survival 37 mths Predictors of survival	OS 37 mths after sec surgery NS difference: site of nodules (p=0.11)	Selection bias Limited nr Only lymph node recurrences

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; aantal patiënten aan begin en aantal dat studie voortzetten.
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 harm (NNH), odds ratios, p waarden en confidence intervals.
11. *Overige opmerkingen*: belangrijke tekortkomingen in de studie die niet uit data in de tabel af te leiden zijn. Vragen of zaken die in overweging moeten worden genomen.

Er zijn dus geen RCT's of anderszins goed gecontroleerde studies van voldoende grootte uitgevoerd die de vraag beantwoorden. Alle cohort studies vergelijken binnen de groep. Yin en Matsumoto vergelijken wel de geopereerde groep met de groep die geen chirurgie ondergingen. Echter de aantallen zijn klein en de selectie van patiënten wordt niet duidelijk uitgelegd hoe men tot een selectie gekomen is.

*De systematic reviews hadden aanvankelijk een A1 level of evidence gekregen omdat er geen beter bewijs voor handen is (advies VIKC), ondanks dat er geen RCT's zijn. Dit is omdat geen enkele studie die beschreven wordt een hoger level heeft voor de te beantwoorden vraag naar chirurgie bij het recidief. Men zou kunnen spreken van C1 en bij categorie A). Op 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 beter beantwoord. Daarvoor geldt wel een level B evidence.

21. Evidencetabel: bepaling CA 125

Leidt vroegtijdige chemotherapeutische behandeling van een recidief EOC alleen gebaseerd op een stijging van 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 Incl follow up (9)	Effectmaat Resultaat (10)	Overige opmerkingen (11)
EORTC 55955 2008	A2	Randomised trial	?		EOC, complete remissie na prim therapie waaronder platinum chemo, nl CA 125, Exclusie: andere maligniteit, SMART MIDAS	Chemo start bij stijging CA125	Chemo start bij conventionele klin. indicatoren voor recidief	Survival QoL		
Goonewardene 2007	-	Review	-	-	Medline search 1980-2007	-	-	-	Effect vroege therapie bij stijging CA125 nog niet bekend.	Non systematic Review : behandeling a-sympt. ptn met stijging CA125
Lahousen 1999	C	Cohort	46 van de 107	Complete debulking, 6 kuren adj platinum bevattende chemo-therapie muv St Ia	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	Sensitiviteit van markers voor opsporing recidief Specificiteit Beschrijving groep met sec line chemotherapie (n=33)	Sen 98% Spec 100% 85% bereikte remissie van > 6 mnd Na 3 jr is 15% ziektevrij	Geen controle groep, een combinatie van tumormarkers (niet alleen CA125)

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)	Effectmaat Resultaat (10)	Overige opmerkingen (11)
Menczer 2006	C	Retrospect. cohort	69	Alle stadia	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% 16/43 14% (6/43)	Onderzoek naar manier van evaluatie, m.n. de bijdrage van lichamelijk oz.
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% (47/54) 78% (45/58) 80% (33/42) 98% (53/54)	Onderzoek naar manier van evaluatie
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	75.7-78.5% 91-95.5 dgn	Onderzoek naar voorspellende waarde CA125 voor recidief
Rustin 2001	C	Retrospect. cohort	88		Pte met EOC en persistent 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%	Onderzoek naar voorspellende waarde CA125 voor recidief
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	85.9% 91.3% 94.8% 77.8% 63 dgn	Onderzoek naar voorspellende waarde CA125 voor recidief

Richtlijn: Epitheliaal Ovariumcarcinoom (2.2)

V/d Burg 1990 Ann Oncol 1:301-302			98			Detectie progressie met CA125, lich oz		time Detectie met CA125 Detectie met CA 125 en lich oz Lead time (median en range)	73% 92% 4.5 mnd (0.5-29.5)	Alleen abstract
--	--	--	----	--	--	---	--	--	-------------------------------------	-----------------

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)	Effectmaat Resultaat (10)	Overige opmerkingen (11)
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 primair of bij recidief			Knowledge about OC/CA125 CA125 preoccupation Depressive symptoms Anxiety-state Anxiety-trait Association knowledge/ CA125 preoccupation and depressive symptoms With interaction knowledge-CA125 preoccupation Association knowledge/ CA125 preoccupation and Anxiety state	Gem 5.3 Sd 2.3 (0 -10) Gem 15.1 Sd 8.5 (0-32) Gem 10.8 Sd 8.9 (0-41) Gem 35.1 Sd 12.6 (20-73) Gem 34.4 Sd 11 (20-65) Low knowledge p=.002 High CA125 preocc p=.001 Interaction p=.02 Low knowledge p=.04 High CA125 preocc p=.002 Interaction NS	Cohort tijdens behandeling, Start behandeling is niet als uitgangspunt genomen
Palmer 2006	C	Cohort studie	90/ 100		EOC ptn tijdens follow up	CA125 bepaling voor of na poli bezoek		Satisfaction with service Result available at appointment Happy to attend GP Understanding monitoring CA125 After the change in practice Result available at clinic Improved quality of follow up Understanding monitoring CA12	50% 81% 74% 82% (n=26) 92.3% 92.3% 88.5%	Onderzoek naar moment van CA125 bepaling

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.

Richtlijn: Epitheliaal Ovariumcarcinoom (2.2)

Matsumoto et al., 2006														
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-saties	Dia-meter	ascites	Peri-tonitis carc.
Eisenkop et al., 1995	106	82	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, psycholoog, verpleegkundig specialist) patiënten tijdens en na de behandeling?

Biblio-grafische referentie	Mate van bewijs (1)	Studie type (2)	Aantal ptn (3)	Patiënten kenmerken (4)	Inclusie criteria (5)	Interventie (incl. duur, dosering) (6)	Controle (7)
Uitterhoeve Br J Cancer 2004 13;91(6):1050-62.	A1	SR	x	Gezocht in MEDLINE, Psycinf, Cinahl, publicatie tussen 1990- 2002	Psychosociale interventies, uitkomst kwaliteit van leven, kankerpatiënten met hoog stadium	Psychosociale interventies: counseling, psycho- of gedragstherapie, voorlichting, sociale steun	x
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 psychosociale ondersteuning door gespecialiseerde oncologieverpleegkundige en door psychologen	standaard zorg: polibezoek bij medical staff
Vos PJ Patient Educ Couns. 2006 Feb;60(2):212-9.	-	Gerandomiseerde studie	67	Borstkankerpatiënten	Tussen 18-70 jaar, < 4 maanden er voor chirurgie	Vroege start van psycho-sociaal groeps-interventie-programma	Late start (enkele maanden na aanmelden) van psychosociaal groeps-interventie-programma

Richtlijn: Epitheliaal Ovariumcarcinoom (2.2)

					ondergaan ivm borstkanker, zonder metastasen op afstand of psychiatrische ziekten, Nederlands spreken en begrijpen		
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	psychotherapie, groepstherapie, gedragstherapie, coping skills training	x
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, geen Engels of Spaans spreken en begrijpen	Religieuze/ geestelijke steun	geen
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	Ondersteuning door gespecialiseerde oncologie-verpleegkundige	Geen ondersteuning door verpleegkundige
Rutledge DN, Oncol Nurs Forum. 2001 Jan-Feb;28(1):85-91	-	Cohort				Rehabilitatie weekend met gespecialiseerde oncologie-verpleegkundige en maatschappelijk werk	Geen
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		Geen interventie
Howell D, Cancer Nurs. 2003 Feb;26(1):10-7.	-	Kwalitatieve studie	18, waarvan 11 met recidief	Ovariumcarcinoom-patiënten			Geen interventie
Howell D, Cancer Nurs. 2003 Feb;26(1):1-9.		Kwalitatieve studie	18	Ovariumcarcinoompatienten			Geen interventie
Sodergren K, Evid Based Nurs. 2003 Oct;6(4):126-7.	-	Commentaar					

Richtlijn: Epitheliaal Ovariumcarcinoom (2.2)

Wenzel LB, Psycho-oncology. 2002 Mar-Apr;11(2):142-53.	-	Cohort	49	Ovariumcarcinoom-patiënten die > 5 jaar ziektevrij waren na vroeg stadium ziekte	Patiënten die eerder aan de Gynecologic Oncology Group (GOG) trial #95 hadden meegedaan		Geen interventie		
Pignata S Ann Oncol. 2001;12(S3) S37-S42	-	Review		Patiënten met gynaecologische tumor.		Standaard geneeskundige behandeling van de ziekte		Kwaliteit van leven	
Rawl S ONF 2002;29 (6): 967-975	A2	RCT	109	Patiënten met net gediagnostiseerde borst-, long-, colonkanker		Computer-based interventie met gespecialiseerde oncologie verpleegkundige	Standaard zorg van verpleegkundige	Psychosociaal functioneren, angst en depressie	Interventiegroep had minder depressie en angst en een grotere verbetering in emotionele en geestelijke gezondheid subschalen
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 wachtlijst zonder speciale interventie	Psychosociale aanpassing, sociale steun, coping	Interventie groep verschilde niet van controles mbt psychosoc aanpassing De sociale steun groep rapporteerde meer steun van naasten en gebruikte meer palliatieve coping
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	Wel-geen controle groep (Normale zorg/placebo/patient als eigen controle)	Angst, depressie, stemming, misselijkheid, braken, pijn en kennis	Interventiegroep deed het significant beter op de 7 uitkomstmaten.

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)	Controle/ vergelijking (incl. duur, dosering) (8)	Lengte follow-up (9)	Uitkomst-maten (10)	Effectmaat (11)
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 laag volume gynaecoloog (≤5 casus/ 2 jaar)	2-4 jaar	Mediane overleving patiënten stadium II+III	I: 19.6 maanden C: 19.6 maanden (p=0.98)
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	2-10 jaar	Overleving	HR (95 % E stadium: I: 0,83 (0,41-1,66) II: 1 (0,56-1,77) III: 0,75 (0,62-0,92) IV: 1,01 (0,71-1,45)
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	>18 maanden	Overleving	Logrank-test FIGO I+II: significant FIGO III+IV p=0.001 (mediane overleving

Richtlijn: Epitheliaal Ovariumcarcinoom (2.2)

										maanden, maanden)
Grossi, 2002	B	Verge-lijkend cohort	562	Stadium I-IV	-epitheliaal ovariumcarci-noom -geregistreerd in Victorian Cancer Registry -gediagnosticeerd tussen 1993-1995	Operatie door gynaecologisch oncoloog	Operatie door algemeen gynaecoloog	> 4 jaar	Overleving	Stadium I+II: 1,58 (95% BI 0,6-4,17) Stadium III-IV: HR niet vermeld niet significant
Elit, 2002	B	Verge-lijkend cohort	3815	Stadium I-IV	-epitheliaal ovariumcarci-noom -geen neoadjuvante chemotherapie -abdominale operatie -gediagnosticeerd tussen 1992-1998	1. operatie door gynaecologisch oncoloog 2. operatie door algemeen gynaecoloog	Operatie door chirurg	2-5 jaar	Overleving	1. HR 0,7 (95% BI 0,57-0,8) 2. HR 0,65 (95% BI 0,53-0,7)
Engelen, 2005	B	Verge-lijkend cohort	680	Stadium I-IV	-epitheliaal ovariumcarci-noom -geregistreerd in IKN-registratie -gediagnosticeerd tussen 1994-1998	Operatie door gynaecologisch oncoloog	Operatie door algemeen gynaecoloog	Niet vermeld	Overleving	- alle leeftijden: HR 0,79 (95% BI 0,61-1,03) - < 76 jaar: HR 0,71 (95% BI 0,54-0,94) - stadium I-II: 5-jaarsoverleving: I: 86%, C: 71% (p=0,02) - stadium III-IV: 5-jaarsoverleving: I: 21%, C: 11% (p=0,02)
Earle, 2006	B	Verge-lijkend cohort	3067	Stadium I-IV leeftijd ≥65 jaar	-epitheliaal ovariumcarci-noom -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	Operatie door chirurg	≥2 jaar	overleving	1. HR 0,85 (95% BI 0,76-0,9) 2. HR 0,86 (95% BI 0,78-0,9)
Paulsen, 2006	B	Verge-lijkend cohort	198	Stadium IIIc	-epitheliaal ovariumcarci-noom, tuba- of peritoneum-carcinoom -stadium IIIc -geregistreerd in Norwegian Cancer Registry -behandeld in 2002	Operatie door gespecialiseerd gynaecoloog	Operatie door algemeen gynaecoloog	15-27 maanden	Overleving	HR 0,47 (95% BI 0,25-0,88)
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)	Operatie door laag-volume gynaecoloog (0-0.38 operaties/ jaar)	3-11 jaar	Overleving	P=0.3
Shylasree, 2006	B	Pros-pectieve niet-interventie cohort studie	287	Stadium I-IV	-verdenking ovariumcarci-noom -verwijzing naar 1 van de 20 studie-ziekenhuizen in 1999	Operatie door gespecialiseerd gynaecoloog	Operatie door algemeen gynaecoloog	Onbekend	a. ziekte-vrije overleving b. overleving	a. HR 1,02 (95% BI 0,61-1,7) b. HR 1,0 (95% BI 0,56-1,7)
Chan, 2007	B	Verge-lijkend cohort	1491	Stadium IC-IV	-primair epitheliaal ovariumcarci-noom -geregistreerd in California Cancer Registry -behandeld tussen 1994-1996	Operatie door gynaecologisch oncoloog	Operatie door algemeen gynaecoloog	Onbekend	Overleving	HR 0,80 (95% BI 0,70-0,91)
Vernooij, 2008	B	Verge-lijkend cohort	8621 (specialisatie operateur bekend in 1847 patiënten)	Stadium I-IV	-primair epitheliaal ovariumcarci-noom -geregistreerd in Nederlandse Kankerregistratie -gediagnosticeerd tussen 1996-2003	a. operatie door gynaecologisch oncoloog in algemeen of semi-gespecialiseerd ziekenhuis b. operatie door gynaecologisch oncoloog	operatie door algemeen gynaecoloog in algemeen ziekenhuis	2-9 jaar	Overleving	a. HR 0,52 (95% BI 0,43-0,6) b. HR 0,81 (95% BI 0,72-0,9)

						oncoloog in gespecialiseerd ziekenhuis				BI 0.66-0.9
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. operatie door algemeen gynaecoloog 2. operatie door laag-volume gynaecoloog (≤6 operaties/ jaar)	2-9 jaar	Overleving	1. HR 0.87 BI 0.71-1.0 2. HR 0.71 BI 0.52-0.9

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 oncologie unit	1,48 (0,79-2,74)	leeftijd, stadium	nee
	alle	alle	514	hoog volume ziekenhuis	1,03 (0,83-1,30)	leeftijd, stadium	nee

				(volume niet genoemd) met radiotherapie en oncologie unit			
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 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

29. Algemene gegevens - Module epitheliaal ovariumca

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

Organisatie

Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)

Autoriserende verenigingen

- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
- Nederlandse Internisten Vereniging/ Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NIV/NVMO)
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie (V&VN Oncologie)

De volgende verenigingen stemmen in met de inhoud

- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Financiering

Deze richtlijn is gefinancierd door Integraal Kankercentrum Nederland. De inhoud van de richtlijn c.q. module is niet be

Procesbegeleiding en verantwoording

IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) is het kennis- en kwaliteitsinstituut voor professionals en bestuurders in de verbeteren van de zorg rond kanker door het verzamelen van gegevens, het opstellen van richtlijnen, het bewaken van Ons doel is de beste zorg voor iedere patiënt.

IKNL werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast het reviseren van het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen en modules. Een implementatieplan wordt gepublice verwachting juni 2016).

De kwaliteit van ontwikkelen, implementeren en evalueren van evidence en consensus based richtlijnen waarborgt IKNL Leidraad voor kwaliteitsstandaarden, AGREE II en de Medisch specialistische richtlijnen 2.0.

Werkwijze werkgroep

Er is een werkgroep Nazorg gynaecologische richtlijnen geformeerd met vertegenwoordigers van relevante disciplines. geformeerd voor het uitwerken van een module Nazorg en nacontrole voor het endometrium-, epitheliaal ovarium-, cer werden afgestemd in de plenaire overleggen met de voltallige werkgroep.

De teksten van de modules zijn geredigeerd door IKNL in overleg met de subgroepen en de voorzitter van de plenaire commentaar en ter autorisatie voorgelegd aan de wetenschappelijke verenigingen zoals hierboven genoemd.

30. Doel en doelgroep - Module epitheliaal ovariumca

Doelstelling

Het evidence based uitwerken van tumorspecifieke nacontrole en nazorg module voor de richtlijn epitheliaalovariumca nazorg voor de richtlijnen epitheliaal ovariumcarcinoom heeft als belangrijkste doel het bereiken van optimale integrale op het gebied van nazorg en nacontrole. Doelgroep Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn epitheliaal ovariumcarcinoom.

31. Samenstelling en onafhankelijkheid werkgroep - Module epitheliaal ovariumca
 Subgroep nazorg epitheliaal ovariumcarcinoom

Naam	Functie	Instelling	Afgevaardigd door
mw. dr. N.E. van Trommel	gynaecoloog	Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam	NVOG
M. van Eijkeren * vanaf 10 januari 2016	patiëntvertegenwoordiger	St. Olijf	NFK
mw. dr. ir. S.M.E. Geurts	epidemioloog	Radboud Institute for Health Sciences, Radboudumc, Nijmegen	n.v.t.
C. Goossens-Kooijman †* * tot 10 januari 2016	Patiëntvertegenwoordiger	St. Olijf	NFK
mw. dr. E.M. Roes	gynaecologisch oncoloog	Erasmus MC, Rotterdam	NVOG
mw. dr. P.B. Ottevanger	internist-oncoloog	Radboudumc, Nijmegen	NIV/NVMO

Plenaire werkgroep nazorg gynaecologische richtlijnen

Naam	Functie	Instelling	Afgevaardigd door
mw. dr. D. Boll, voorzitter	gynaecologisch oncoloog	Catharina Ziekenhuis, Eindhoven	NVOG
mw. dr. E.B.L. van Dorst	gynaecologisch oncoloog	UMC Utrecht	NVOG
M. van Eijkeren * vanaf 10 januari 2016	patiëntvertegenwoordiger	St. Olijf	NFK
mw. dr. K.N. Gaarenstroom	gynaecoloog	LUMC, Leiden	NVOG
mw. dr. ir. S.M.E. Geurts	epidemioloog	Radboud Institute for Health Sciences, Radboudumc, Nijmegen	n.v.t.
mw. M.M.H.F. Kamps	verpleegkundig specialist	MUMC+, Maastricht	V&VN
mw. J.M. Kosterman	verpleegkundig specialist	UMC Utrecht	V&VN
C. Goossens-Kooijman †* * tot 10 januari 2016	Patiëntvertegenwoordiger	St. Olijf	NFK
dr. R. Nout	radiotherapeut-oncoloog	LUMC, Leiden	NVRO
mw. dr. M.H.M. Oonk	gynaecologisch oncoloog	UMCG, Groningen	NVOG
mw. dr. P.B. Ottevanger	internist-oncoloog	UMC St. Radboud, Nijmegen	NIV/NVMO
mw. drs. M.J.M. Peerden	huisarts/kaderhuisarts urogynaecologie	Huisartsenpraktijk Empel	NHG
mw. drs. F.E.M. Rijcken	gynaecoloog	Alrijne Ziekenhuis, Leiderdorp	NVOG
mw. dr. E.M. Roes	gynaecologisch oncoloog	Erasmus MC, Rotterdam	NVOG
mw. dr. I.M. Jürgenliemk-Schulz	radiotherapeut	UMC Utrecht	NVRO
mw. dr. B.F.M. Slangen	gynaecoloog-oncoloog	MUMC, Maastricht	NVOG
mw. dr. N.E. van Trommel	gynaecoloog	Antoni van Leeuwenhoek,	NVOG

Amsterdam

IKNL

mw. S. Janssen-van Dijk	Secretaresse	IKNL
mw. drs. A.Y. Steutel*	Adviseur	IKNL
* vanaf januari 2016		
mw. drs. A.C.M. van der Togt-van Leeuwen *	Adviseur	IKNL
* tot december 2015		
mw. dr. M.J. Velthuis	Adviseur	IKNL
* vanaf januari 2016		
Mw. dr. O. van der Hel	Literatuuronderzoeker	IKNL

Onafhankelijkheid werkgroepleden

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

32. Uitgangsvragen - Module Epitheliaal ovariumca.

Richtlijn epitheliaal ovariumcarcinoom www.oncoline.nl/ovariumcarcinoom

Nienke van Trommel, Sandra Geurts, Eva-Maria Roes, Nelleke Ottevanger, Corrie Kooijman† en Marion van Eijkeren.

Uitgangsvraag

- 1 A. Op welke termijn kunnen nieuwe manifestaties (locale of regionale recidieven, afstandsmetastasen) van het hoog- en laaggradige ovariumcarcinoom optreden?
 - 1 B. Op welk termijn kunnen nieuwe manifestaties (locale of regionale recidieven, afstandsmetastasen) van stadium I ovariumcarcinoom optreden?
 - 2 A. Leidt cytoreductieve chirurgie bij recidief ovariumcarcinoom tot een verbeterde prognose? Zo ja, onder welke voorwaarde?
 - 2 B. Leidt chirurgie met chemotherapie bij patiënten met een recidief ovariumcarcinoom (lokale of regionale recidief, afstandsmetastasen) tot een betere overleving of progressievrije overleving dan alleen chemotherapie?
 - 3 A. Leidt vroegtijdige (en op dat moment asymptomatische) opsporing van een ontwikkelend recidief ovariumcarcinoom m.b.v. CA125 bepaling tot een uiteindelijke verlengde overleving en wat is hiervan de invloed op het welzijn (kwaliteit van leven) van een patiënt?
 - 3 B. Leidt vroegtijdige (en op dat moment asymptomatische) opsporing van een ontwikkelend recidief ovariumcarcinoom m.b.v. lichamenlijk en gynaecologisch onderzoek, beeldvormende technieken, of tumormerkstoffen anders dan CA125-bepaling tot een uiteindelijke verlengde overleving en wat is hiervan de invloed op het welzijn (kwaliteit van leven) van een patiënt?
 - 4 Welke diagnostiek is het meest geschikt om behandelbare nieuwe manifestaties van de behandelde kanker vroeg en accuraat te diagnosticeren?
 - 5 Wat zijn de laattijdige nadelige effecten na afloop van de primaire behandeling i.e. chemotherapie (carboplatin en paclitaxel) en chirurgie voor primair ovariumcarcinoom?
 - 6 Welk scenario voor nazorg en nacontrole is op grond van de voorgaande tekst in deze module aangewezen? *
- *Deze uitgangsvraag volgt uit de voorgaande uitgangsvragen.

33. Zoekstrategie uitgangsvragen (EB) - Module epitheliaal ovariumca

The searches were run in March and April, 2015. Pubmed Medline was searched. Detailed search strings are given in English and Dutch. Study types: systematic reviews and meta-analysis, RCT and observational studies.

PICO 1A

Op welk termijn kunnen nieuwe manifestaties (lokale of regionale recidieven, afstandsmetastasen) van het hoog- en laaggradige ovariumcarcinoom optreden?

The Medline search yielded 307 hits and were screened on title and abstract. Of these 304 were excluded. The most in

1. Other cancer
2. Treatment RCT
3. Genetic study

Of the remaining 3 studies, the full text was retrieved. Based on the full text, all studies were excluded.

Search strategy

Ovarium

1. ovar*[tiab] AND neoplas*[tiab] 7824
2. ovar*[tiab] AND cancer*[tiab] 52822
3. ovar*[tiab] AND carcin*[tiab] 26754
4. ovar*[tiab] AND tumor[tiab] 30741
5. ovar*[tiab] AND tumour[tiab] 5511
6. ovar*[tiab] AND metasta*[tiab] 10533
7. ovar*[tiab] AND malig*[tiab] 18452
8. "Ovarian Neoplasms"[Mesh] 64444
9. or/1-8 97643

((((((((ovar*[tiab] AND neoplas*[tiab])) OR (ovar*[tiab] AND cancer*[tiab])) OR (ovar*[tiab] AND carcin*[tiab])) OR (ovar*[tiab] AND tumor[tiab])) OR (ovar*[tiab] AND tumour[tiab])) OR (ovar*[tiab] AND metasta*[tiab])) OR (ovar*[tiab] AND malig*[tiab])) OR "Ovarian Neoplasms"[Mesh] 97643

Recurrence:

1. "Recurrence"[Mesh] 147473
2. "Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh] 84801
3. "Neoplasms, Second Primary"[Mesh] 10510
4. recurren*[tiab] OR relaps*[tiab] 496705
5. or/ 1-4 588228

((((recurren*[tiab] OR relaps*[tiab])) OR "Neoplasms, Second Primary"[Mesh]) OR "Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh])

Low and high grade tumors:

1. high[tiab] AND grade[tiab] 79626
2. low[tiab] AND grade[tiab] 61027
3. 1 OR 2 110171

Ovarian+recurrence+low or high grade 783

Limit 2010-2015, Eng Dutch 307

PICO 1B

Op welk termijn kunnen nieuwe manifestaties (lokale of regionale recidieven, afstandsmetastasen) van stadium I ovariumcarcinoom optreden?

The Medline search yielded 1043 hits and were screened on title and abstract. Of these 1015 were excluded. The most

1. Other cancer
2. Recurrent ovarian cancer
3. Genetic study

Of the remaining 28 studies, the full text was retrieved. Based on the full text, an additional 21 studies were excluded.

Search strategy

Ovarium see PICO 1A

Recurrence see PICO 1A

Cohort studies

cohort studies[mesh:noexp] OR longitudinal studies[mesh:noexp] OR follow-up studies[mesh:noexp] OR prospective studies[mesh:noexp] OR cohort[TIAB] OR longitudinal[TIAB] OR prospective[TIAB] OR retrospective[TIAB] 1795665

Ovarium + recurrence + cohort studies: 3285

Limit 2010-2015, Eng Dutch 1043

PICO 2

Bij patiënten met ovariumkanker recurrence (lokale of regionaal recidief, afstandsmetastasen) leidt chirurgie met chemotherapie tot een hogere overleving, dan alleen chemotherapie?

No search

PICO 3A

Leidt vroegtijdige (en op dat moment asymptomatische) opsporing van een ontwikkelend recidief ovariumcarcinoom tot een hogere overleving en wat is hiervan de invloed op het welzijn (kwaliteit van leven) van een patiënt?

Search strategy rerun and no new studies found.

PICO 3B

Leidt vroegtijdige (en op dat moment asymptomatische) opsporing van een ontwikkelend recidief ovariumcarcinoom met tumormerkstoffen anders dan CA125 bepaling tot een uiteindelijk verlengde overleving en wat is hiervan de invloed op het welzijn (kwaliteit van leven) van een patiënt?

The Medline search yielded 801 hits and were screened on title and abstract. Of these 785 were excluded. The most in-

1. Other cancer
2. Other intervention
3. Narrative review

Of the remaining 16 studies, the full text was retrieved. Based on the full text, all studies were excluded

search strategy

Update search strategy Clarke et al, (Cochrane review):

1. "Follow-Up Studies"[Mesh] 506798
2. follow up [tiab] OR follow-up[tiab] 655471
3. surveillance[tiab] 112284
4. "Aftercare"[Mesh] 6585
5. aftercare[tiab] OR after care[tiab] OR after-care[tiab] 3619
6. 1-5/OR 1056182

(((((aftercare[tiab] OR after care[tiab] OR after-care[tiab]))) OR "Aftercare"[Mesh]) OR surveillance[tiab]) OR (follow up [tiab] OR follow-up[tiab])) OR Ovarian cancer + follow up studies 8516

Limit Aug 2013-current Eng, Dutch 801

PICO 4

Welke diagnostiek is het meest geschikt om behandelbare nieuwe manifestaties van de behandelde kanker vroeg en nauwkeurig te detecteren?

No search

PICO 5

Wat zijn de laattijdige nadelige effecten na afloop van de primaire behandeling i.e chemotherapie (i.e carboplatin en paclitaxel) bij patiënten met ovariumcarcinoom?

The Medline search yielded 340 hits and were screened on title and abstract. Of these 285 were excluded. The most in-

1. Recurrent ovarian cancer
2. Lab studies
3. Case reports

Of the remaining 55 studies, the full text was retrieved. Based on the full text, an additional 53 studies were excluded.

searchstrategy

Medline via Pubmed

Ovarium carcinoom zonder metastasen:

(((((((((ovar*[tiab] AND neoplas*[tiab])) OR (ovar*[tiab] AND cancer*[tiab])) OR (ovar*[tiab] AND carcin*[tiab])) OR (ovar*[tiab] AND malign*[tiab])) OR (ovar*[tiab] AND malig*[tiab])) OR "Ovarian Neoplasms"[Mesh] 97495

Treatment:Surgery and Chemotherapy

Chemotherapy

1. "Antineoplastic Agents/adverse effects"[mesh] OR ("Drug Therapy/adverse effects"[Mesh]) 109,442
2. "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh] OR chemotherap*[tiab] 299,701

Surgery

3. Surgery[tiab] 804450

"Antineoplastic Agents/adverse effects"[mesh] OR ("Drug Therapy/adverse effects"[Mesh]) OR "Chemotherapy, Adjuvant" 1137137

Chemotherapy: (paclitaxel[tiab] OR carboplatin[tiab]) 27236

Late effects:

Complication*[tiab] OR follow-up[tiab] OR followup[tiab] OR follow up[tiab] OR follow*[tiab] OR Monitor*[tiab] OR Survey*[tiab] AND toxicity[tiab]) or (long[tiab] AND term[tiab] AND effect*[tiab]) 3659122

Ovarian cancer+ treatment+ late effects+ Carboplatin+ paclitaxel 1311

Limit 2010-2015 Eng Dutch: 340

34. Evidence tabellen - Module epitheliaal ovariumca

[Evidencetabellen](#)

35. Geldigheid - Module epitheliaal ovariumca

Actualisatie

Voorwaarden voor revisie en beoordelingsfrequentie zijn vastgelegd in de module. De geldigheidstermijn voor de module wordt vastgesteld door het programmabureau IKNL en vanuit de NVOG bewaakt. Om verscheidene redenen kan actualisatie eerder dan beoogd in de moduleonderdelen worden bijgesteld.

Houderschap

De houder van de module moet kunnen aantonen dat de module zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen door wetenschappelijke verenigingen van beroepsbeoefenaren die de module autoriseren. IKNL draagt zorg voor het beheer van de module.

Juridische betekenis van richtlijnen.

De module bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet passen in de omstandigheden waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van de module wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepassing van de module door de behandelende arts.

36. Implementatie - Module epitheliaal ovariumca

Bij het ontwikkelen van richtlijnen wordt rekening gehouden met de uitvoerbaarheid van de richtlijn en/of module. Daarnaast wordt de module gepubliceerd op Oncoline en/of Pallialine (de richtlijnwebsites van het IKNL). Tevens wordt de module (wetenschappelijke) verenigingen en de werkgroepen van IKNL.

37. Kennishiaten - Module epitheliaal ovariumca

De werkgroep is van mening dat er behoefte is aan studies die de volgende vragen beantwoorden:

- Is het zinvol om een recidief na laagstadium, niet chemotherapeutisch behandeld ovariumcarcinoom, vroegtijdig te behandelen?
- Dienen patiënten met een *laaggradig* ovariumcarcinoom dezelfde adviezen te krijgen ten aanzien van nazorg en nacontrole na ovariumcarcinoom?
- Wat is de incidentie van *lange-termijnproblematiek* als gevolg van chirurgie?
- Wat is de rol van vroege detectie (bijvoorbeeld middels CA125) bij de kans op succesvolle cytoreductieve chirurgie?
- Welke organisatie (wie, bijvoorbeeld gynaecoloog, gespecialiseerd verpleegkundige; waar, bijvoorbeeld academisch ziekenhuis) van de nazorg en nacontrole na ovariumcarcinoom is het meest geschikt voor de patiënt en houdt de patiënt hiervan in kennis?
- Submodule uitwerken: 'Signaleren van klachten, inventariseren van zorgbehoefte en verwijzen' in de toekomstige richtlijn.
- Is het staken van de nazorg en nacontrole ten tijde van een 3-jaar ziektevrij interval veilig voor de patiënt?
- Welke informatie dient beschreven te worden in het persoonlijk nazorgplan? Waar hebben de patiënten, hun huisarts en de nazorgverlener informatie over de behoeften van de patiënt?

38. Voorbeeld persoonlijk nazorgplan eierstokkanker

Voorbeeld persoonlijk nazorgplan eierstokkanker**39. Doel, doelgroep, samenstelling werkgroep****Doelstelling**

Een richtlijn is een aanbeveling ter ondersteuning van de belangrijkste knelpunten uit de dagelijkse praktijk.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van p

Samenstelling werkgroep

S.N. Koole (Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam)

W.J. van Driel (Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam)

E.M. Roes (Erasmus Medisch Centrum)

P.O. Witteveen (Universitair Medisch Centrum Utrecht)

D. Boll (Catharina Ziekenhuis Eindhoven),(onderdeel revisie richtlijnen ovariumcarcinoom)

40. Zoekstrategie / zoekverantwoording**Zoeken en selecteren**

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden, is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:
Zorgt een debulking met Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) (I) in vergelijking met een debulking (C) patiënten met een ovariumcarcinoom (P)?

PICO

P: Patiënten met epitheliaal ovariumcarcinoom

I: Debulking gevolgd door HIPEC

C: Debulking

Selectie

Met de literatuursearch is aanvankelijk een bredere vraag uitgezet, zodat alle relevante literatuur gevonden en gescreend is. Deze literatuur is toegevoegd aan de zoektermen, om alle resultaten omtrent alle mogelijk uitkomstmaten mee te nemen in de eerste selectie. Bij de uiteindelijke beoordeling van de artikelen zijn alleen de artikelen meegenomen die:

- betrekking hebben op de primaire behandeling van het ovariumcarcinoom (recidieven werden ge-excludeerd);
- patiënten includeren met stadium III ovariumcarcinoom, omdat deze theoretisch gezien de meeste baat hebben met HIPEC, met name bij patiënten met verspreid buiten het bekken, zonder parenchymale ingroei in intra-abdominale organen of extra-abdominale ziekten;
- algehele- en recidief-vrije overleving meenemen als uitkomstmaat.

Vervolgens is de selectie gebaseerd op kwaliteit van het trialdesign. Gerandomiseerde fase III studies hadden de voorkeur over gecontroleerde observationele studies worden meegenomen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte ziektevrije- en totale overleving kritieke uitkomstmaten voor de besluitvorming.

Er werd tevens gekeken naar toxiciteit.

Indien van toepassing:

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt.

- De ziektevrije overleving is de periode (in maanden) vanaf de debulking tot aan een klinisch of histologisch vastgesteld recidief of overlijden.
- De totale overleving is de periode (in maanden) vanaf de debulking tot aan ziekte veroorzaakte of niet-ziekte veroorzaakte overlijden.
- Incidentie van toxiciteit gerelateerd aan HIPEC.

Per uitkomstmaat:**Ziektevrije overleving**

De werkgroep definieerde een significante hazard-ratio/odds ratio als een relevant verschil.

Totale overleving

De werkgroep definieerde een significante hazard-ratio/odds ratio als een relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Pubmed werd er een literatuursearch uitgevoerd met de volgende zoektermen op 22-01-2018: hipec, h

induced, fever therapy, induced hyperthermia, thermotherapy, therapeutic hyperthermia, local hyperthermia, Ovarian Neoplasms, ovarian tumour, ovarian cancer, ovarian malignancy, ovarian oncology, ovarian carcinoma, ovary cancer, ovaries cancer, cytoreductive surgery, zoekverantwoording is weergegeven in bijlage 6 en 7. De literatuursearch leverde 307 resultaten op. Er werd een eerste selectie gemaakt op basis van titel en abstract. Er werd gekeken naar de volgende criteria: relevantie voor beantwoorden uitgangsvraag, het rapporteren van survival data, studiepopulatie (ovariumcarcinoom hoog stadium).

Op basis van titel en abstract werden er 54 artikelen voorgeselecteerd. Na kritische beoordeling van de volledige teksten werden 47 artikelen beoordeelde artikelen (fase II studie). Uiteindelijk werd er één gerandomiseerde fase III studie geselecteerd.

Voor de overweging van het advies in deze richtlijn werden bovendien nog een zevental andere artikelen geselecteerd studies met controle-arm; 4 retrospectieve case-control studies; en een prospectieve fase II studie. De selectie werd gebaseerd op de primaire behandelsetting, en de gerapporteerde uitkomsten en het studiedesign (controlegroep aanwezig). Deze zeven studies hadden een percentage overleving na 1, 3, of 5 jaar voor de verschillende behandelarmen. Groepen waren soms heterogeen, door verschillen in de behandelarmen konden daarom niet getoetst worden aan de hand van GRADE. Bovendien werd er een variatie gezien in het middel en de spoeling. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten van deze studies zijn samengevat in een overzicht.

Exclusietabel

Exclusie na lezen volledig artikel

		N
Design	Retrospective design	19
	Prospective observational	11
	Review	9
	Prospective phase II	9
	Retrospective case control	4
	Prospective case control	2
Total		54

Zoekverantwoording

Search	Zoektermen	Totaal
#4	Search #1 AND #2 AND #3	307
#3	cytoreduct* [tiab] OR interval deflat* [tiab] OR debulk* [tiab]	13073
#2	Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR ovarian neoplasm* [tiab] OR ovarian tumor* [tiab] OR ovarian tumour* [tiab] OR ovarian cancer* [tiab] OR ovarian malign* [tiab] OR ovarian oncolog* [tiab] OR ovarian carcinom* [tiab] OR ((ovary [tiab] OR ovaries [tiab]) AND cancer [tiab]) hipec [tiab] OR hyperthermic intraperitoneal chemotherap* [tiab] OR hyperthermia, induced [mesh] OR	983476
#1	fever therap* [tiab] OR induced hypertherm* [tiab] OR thermotherap* [tiab] OR therapeutic hypertherm* [tiab] OR local hypertherm* [tiab]	32296

41. Overzicht literatuur / Evidence tabellen

[Overzicht literatuur](#)

[Evidence tabellen](#)

42. Verantwoording

Methodologie richtlijnontwikkeling*Geldigheid*

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijnmodules is een gynaecologisch centrum verantwoordelijk. Voor (Maastricht, Nijmegen, Eindhoven) verantwoordelijk (rapport revisie gynaecologische oncologische richtlijnen april 2018). GOZON zal minimaal tweejaarlijks de richtlijn toetsen aan de hand van nieuwe ontwikkelingen. Mochten er nieuwe ontwikkelingen zijn, dan zal dit eerst worden getoetst bij de CRGO, commissie kwaliteitsdocumenten en de pijler oncologie van de NVOG.

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)
©2018

Consultatie en autorisatie

De richtlijn is ter consultatie voorgelegd en wordt/is geautoriseerd door:
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)
Nederlandse vereniging voor Pathologie (NVVP)
Nederlandse vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
Nederlandse vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
Stichting Olijf
Vereniging voor verpleegkundigen, verzorgenden en verpleegkundig specialisten (V&VN)

Consultatie

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door IKNL en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten. De inhoud van de richtlijn.

Samenstelling expertgroep

I.A. Boere	internist-oncoloog	Erasmus MC
D. Boll	gynaecoloog-oncoloog	Catharina Eindhoven (voorzitter)
W.J. van Driel	gynaecoloog-oncoloog	NKI/AvL
I.M.W. Ebisch	gynaecoloog	CWZ
C.G. Gerestein	gynaecoloog-oncoloog	UMCU
H.M. Horlings	patholoog	NKI/AvL
M.M.H.F. Kamps	verpleegkundig specialist	MUMC/V&VN
A.L.M. Kok	gynaecoloog	Amphia
A. van der Kolk	Patiënten-vertegenwoordiging	Stichting Olijf
C.D. de Kroon	Gynaecoloog-oncoloog	LUMC
A.J. Krüse	gynaecoloog	Isala Zwolle
S. Lambrechts	gynaecoloog-oncoloog	MUMC
P. Lof	onderzoeker	NKI/AvL
P.B. Ottevanger	internist-oncoloog	Radboud MC
A.K.L. Reyners	internist-oncoloog	UMCG
E.M. Roes	gynaecoloog-oncoloog	Erasmus MC
J. Roozendaal	Patiënten vertegenwoordiging	Stichting Olijf
G.S. Sonke	internist-oncoloog	NKI-AvL
A.M.J. Thijs	internist-oncoloog	Catharina Eindhoven
K.K.B.T. van de Vijver	Patholoog	UZ Gent
P.O. Witteveen	internist-oncoloog	UMCU

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund Suzanne Verboort (senior-adviseur), Olga van der Hel (adviseur methodologie)

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van de werkgroep of een eventuele actie geleid.

Inbreng patiëntenperspectief

Met Stichting Olijf heeft gedurende het ontwikkelproces contact plaatsgevonden over het patiëntperspectief. De conceptrichtlijn is door Stichting Olijf voorgelegd.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de modules en de werkgroep. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

Werkwijze

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie.

Knelpuntenanalyse

Het gynaecologisch centrum (GOZON) inventariseerde de knelpunten bij de leden van de expertgroep. Deze knelpunten zijn besproken met de expertgroep.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpunten zijn door de expertgroep de definitieve uitgangsvragen vastgesteld. Verder zijn de uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke literatuur in verschillende databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen op basis van de hoogste mate van bewijs. De leden van de expertgroep selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van de geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de criteria voor de selectie van literatuur zijn opvraagbaar.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) -tabellen. De Cochrane Handbook is het document dat wordt aanbevolen door de Cochrane Collaboration.

Daarnaast heeft Olga van der Hel (adviseur methodologie, IKNL) advies gegeven bij de methodologie.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. Deze gegevens zijn beschreven in de samenvatting van de literatuur.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, matig, laag en zeer laag. Het niveau van het bewijs wordt bepaald door de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE Definitie

- | | |
|-------|--|
| Hoog | <ul style="list-style-type: none"> – er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; – het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd. |
| Matig | <ul style="list-style-type: none"> – er is matige zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; – het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van |

	nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> – er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; – er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Ze er laag	<ul style="list-style-type: none"> – er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; – de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies volgens de GRADE-methodiek. De leden van de expertgroep maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het afwegen van de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de uitkomstmaten. De overall conclusie wordt bepaald door de complexiteit van de conclusies uit de systematische literatuuranalyse, de aanwezigheid van aanvullende argumenten en de overal conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten afgewogen.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden overwogen, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken, worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en het aantal overwogen argumenten. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht van de overwogen argumenten, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van alle relevante argumenten tezamen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van de zorgverlening (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die nodig zijn om de aanbeveling toe te passen worden als randvoorwaarden in de aanbeveling opgenomen. Randvoorwaarden die nodig zijn om de aanbeveling toe te passen worden als randvoorwaarden in de aanbeveling opgenomen. Randvoorwaarden die nodig zijn om de aanbeveling toe te passen worden als randvoorwaarden in de aanbeveling opgenomen.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan het beantwoorden van de uitgangsvraag. Het onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan het beantwoorden van de uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te beantwoorden. Het onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan het beantwoorden van de uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te beantwoorden. Het onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan het beantwoorden van de uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te beantwoorden.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt)organisaties voorgelegd ter commentaarfase. De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt)organisaties voorgelegd ter commentaarfase. De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt)organisaties voorgelegd ter commentaarfase.

43. Implementatie

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar 1-3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aange-geven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie¹	Te ondernemen acties voor implementatie²
	<1 jaar	Toename kosten van €15.500		Meer concentratie van zorg, kwaliteits-controle	Publicatie richtlijn, implementatie in gynaecologisch-oncologische centra, vergoeding

1 Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis), op het niveau van de samenleving (het land m.b.t. de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende kennis van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

2 Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen, zoals tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, etc.

type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

3 Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen betrokken.

44. Kennishiaten

Het effect van HIPEC voor patiënten die een primaire debulking ondergaan, is onvoldoende onderzocht.

45. Organisatie van zorg

Om een veilige, gecontroleerde en kosteneffectieve introductie van Cytoreductieve Chirurgie (CRS) en Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) voor ovariumcarcinoom in Nederland te bewerkstelligen zal deze behandeling niet in elk ziekenhuis uitgevoerd worden. Na overleg met de ziekenhuisbestuurders en de patiënten zal de HIPEC voor het ovariumcarcinoom worden geïmplementeerd. Na overleg met de ziekenhuisbestuurders en de patiënten zal de HIPEC voor het ovariumcarcinoom worden geïmplementeerd. Na overleg met de ziekenhuisbestuurders en de patiënten zal de HIPEC voor het ovariumcarcinoom worden geïmplementeerd.

- HIPEC voor het ovariumcarcinoom kan uitgevoerd worden in een van de erkende gynaecologische oncologische centra, waarbij een gynaecologisch oncoloog aanwezig is om de pre en post operatieve zorg rondom deze procedure te waarborgen.
- De zorginstelling die geen gynaecologisch oncologisch centrum is maar waar wel de HIPEC voor het colon carcinoom wordt uitgevoerd, kan overgaan tot uitvoeren van HIPEC voor het ovariumcarcinoom.
- Centra anders dan de erkende gynaecologische oncologische centra die de HIPEC willen gaan opzetten kunnen hiervoor in overleg met het betreffende gynaecologisch oncologisch centrum.
- Start van HIPEC-behandeling voor ovariumcarcinoom in nieuwe centra gebeurt onder supervisie van een reeds erkend centrum dat HIPEC-behandeling met ovariumcarcinoom of colon carcinoom, zoals in dit document beschreven.
- Bij elke operatie waarbij cytoreductieve chirurgie en HIPEC voor het ovariumcarcinoom wordt uitgevoerd is er een samenwerking met de GE- chirurg met ervaring in de HIPEC-behandeling binnen de colorectale chirurgie.
- Binnen de instelling wordt de HIPEC-behandeling door tenminste twee gynaecologen uitgevoerd die getraind zijn in de HIPEC-behandeling voor het ovariumcarcinoom. Daarnaast zijn er betrokken specialisten zoals anesthesiologie en perfusie zijn er tenminste twee specialisten met aantoonbare ervaring in de HIPEC-behandeling voor het ovariumcarcinoom.
- Er is beschikking over een intensive of medium care afdeling met personeel dat bekwaam is in de verzorging van patiënten na HIPEC-behandeling voor het ovariumcarcinoom. Er is beschikking over een verpleegafdeling waarbij verpleegkundigen werken die bekwaam zijn in de verzorging van patiënten na HIPEC-behandeling voor het ovariumcarcinoom.
- De instelling die HIPEC voor het ovariumcarcinoom verricht, moet vertegenwoordigd zijn in de Dutch Peritoneal Cancer Group (DPCG) en moet deelnemen aan de Nederlandse Peritoneale Oncologie (NPO) ontwikkelingen op dit gebied.
- Per jaar, per locatie, worden in het eerste jaar tenminste 10 HIPEC-behandelingen verricht voor de indicatie van HIPEC voor het ovariumcarcinoom. Deze norm gelijk gesteld zal worden met de norm van minimaal 20 zoals bij andere hoog complexe chirurgie.
- Er wordt een prospectieve kwaliteitsregistratie bijgehouden binnen de DGOA zodat de kwaliteit tijdens de implementatie en na verloop van tijd beoordeeld kan worden of de indicatie voor het verrichten van een HIPEC na zowel de implementatie als na verloop van tijd beoordeeld kan worden of de indicatie voor het verrichten van een HIPEC na zowel de implementatie als na verloop van tijd beoordeeld kan worden.
- Het nieuwe centrum dient te voldoen aan de eerder in het SONCOS-document genoemde eisen ten aanzien van de implementatie van HIPEC voor het ovariumcarcinoom.

Notities

Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende diagnostiek	
A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipele, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies	
1	ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
2	ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
3	ten minste één onderzoek van niveau A2, B of C;
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Indeling van bewijs

Uniforme indeling van de literatuur naar mate van bewijs en bepaling van het niveau van het advies:

Tabel 1a Mate van bewijs bij studies betreffende interventies en behandeling

A1	Meta-analyses die ten minste enkele gerandomiseerde onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, cohortstudies, case-controlstudies).
C	Niet-vergelijkend onderzoek.
D	De mening van de deskundigen.

Tabel 1b: Mate van bewijs bij diagnostische tests

A1	Onderzoek naar effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goedgedefinieerde patientengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van te onderzoeken testuitslagen, of beslistkundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis wordt gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests.
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij vooraf criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie: het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patienten betreffen, er moet gebruik gemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden, en de resultaten van de test en de gouden standaard moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiële diagnostische tests een rol spelen is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie.
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en van de onderzochte populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.
C	Niet-vergelijkend onderzoek.
D	De mening van de deskundigen.

Tabel 1c: Niveau en formulering van conclusies

Niveau	Niveau van onderzoek moet minstens zijn	Voorbeeld conclusie (C) en advies (A)
1	Ondersteund door ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A.	C: het is aangetoond dat" A: men dient"
2	Ondersteund door ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B.	C: het is aannemelijk" A: men zou "moeten"
3	Niet ondersteund door voldoende onderzoek van niveau A of B	C: er zijn aanwijzingen dat" A: men kan"
4	Advies op grond van de mening van de werkgroepleden, niveau D	C, A: de werkgroep is van mening dat"

Tabel 2: Literatuurclassificatie

Zoekvolgorde van artikelen:

- 1 meta-analyse van prospectieve RCT s
- 2 prospectief onderzoek in RCT
- 3 prospectief opgezette cohort
 - a: multicenter-dataverzameling
 - b: monocenter-dataverzameling
- case control studies
- 4 retrospectieve case pooling
 - a: multicenter

b: monocenter
 case reports (en kleine aantallen patienten)
 expert opinion

Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie)

A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	gerandomiseerd, vergelijkend, klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie
B	gerandomiseerde, klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek)
C	niet-vergelijkend onderzoek
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Voor artikelen betreffende diagnostiek

A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd, goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of beslistkundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipelen, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
C	niet-vergelijkend onderzoek
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Niveau van bewijs van de conclusies

1	tenminste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	tenminste één onderzoek van niveau A2, B of C
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

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, cohort-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 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. Zijn die wel mogelijk dan geldt 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

