



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Epitheliaal Ovariumcarcinoom

Inhoudsopgave

Epitheliaal Ovariumcarcinoom	1
Inhoudsopgave	2
Epitheliaal Ovariumcarcinoom	4
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Algemeen	6
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Epidemiologie en Etiologie	10
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Typering ovariumtumoren	12
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Screening	13
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Prognose	14
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Diagnostiek	16
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Lichamelijk onderzoek	17
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Laboratorium onderzoek	18
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Beeldvormend onderzoek	19
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Voorspelling operabiliteit	23
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Pathologie	26
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Verslaglegging	28
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - WHO classificatie	29
Protocollaire verslaglegging PALGA	31
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Behandeling	33
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Behandeling laag stadium (I t/m IIa)	34
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Chirurgie (laag stadium)	36
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Lymfeklieren	38
Lymfadenectomie bij patiënten met een invasief mucineus ovariumcarcinoom	44
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Chemotherapie (laag stadium)	53
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Behandeling hoog stadium (IIb - IV)	58
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Chirurgie (hoog stadium)	59
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Chemotherapie (hoog stadium)	61
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Inductiechemotherapie met interventie chirurgie	63
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Intraperitoneale chemotherapie	66

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - HIPEC (hoog stadium)	69
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Nazorg en nacontrole	76
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Gevolgen en aanpak eerste jaar	78
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Detectie nieuwe kankermanifestaties	82
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Evaluatie medisch handelen	85
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Organisatie van nazorg	86
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Recidief	88
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Cytoreductieve chirurgie	90
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Verpleegkundige en ondersteunende zorg	93
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Waarde structurele begeleiding	94
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Communicatie en voorlichting	99
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Organisatie van zorg	101
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - TNM/FIGO classificatie	108
Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Indicatoren	110

Epitheliaal Ovariumcarcinoom

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met eierstokkanker. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Screening van de bevolking op eierstokkanker
- De prognose van eierstokkanker
- Welke onderzoeken patiënten moeten ondergaan bij (verdenking op) eierstokkanker
- Pathologisch onderzoek bij eierstokkanker (onderzoek van bij patiënten weggenomen weefsels of cellen)
- Alle vormen van behandeling voor patiënten met eierstokkanker in verschillende stadia
- Welke behandelopties er zijn indien eierstokkanker terugkomt na eerdere behandeling
- De nacontrole en nazorg van patiënten met eierstokkanker
- Verpleegkundige en ondersteunende zorg bij eierstokkanker
- Communicatie en voorlichting bij eierstokkanker
- Organisatie van de zorg bij eierstokkanker

Voor wie is de richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met eierstokkanker.

Voor patiënten

Een ander woord voor ovariumcarcinoom is eierstokkanker. Globaal bestaan er drie typen van kwaadaardige gezwellen aan de eierstok. Epitheliale eierstokkanker is er één van en is de meest voorkomende vorm. Het is een tumor die ontstaat uit de buitenste laag cellen van de eierstok. In het begin van de ziekte geeft eierstokkanker vaak weinig klachten. Als gevolg hiervan wordt deze vorm van kanker vrijwel nooit vroeg ontdekt. In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 1300 vrouwen eierstokkanker.

Meer informatie over eierstokkanker is te vinden op kanker.nl:

<https://www.kanker.nl/kankersoorten/eierstokkanker/wat-is/eierstokkanker>

Een Consultkaart kan een nuttig hulpmiddel zijn wanneer er een behandelkeuze gemaakt dient te worden. Meer informatie over nacontroles bij gevorderde eierstokkanker is te vinden in de [Consultkaart 'medische nazorg \(nacontroles\) bij gevorderde eierstokkanker: mogelijkheden'](#).

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). De richtlijn is opgesteld door een landelijke multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de gynaecologen, medisch oncologen, radiotherapeuten en pathologen. De commissie werd aangevuld met vertegenwoordigers vanuit Levenmetkanker, Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN) afdeling oncologie, Nederlandse Vereniging Psychosociale Oncologie (NVPO) en het Nederlands Instituut voor Psychologen (NIP).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Algemeen

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.

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 onderdelen "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.

In april 2020 zijn de volgende uitgangsvragen toegevoegd:

- Welke plaats heeft Bevacizumab in de primaire behandeling van patiënten met een stadium III-IV epitheliaal ovariumcarcinoom?
- Welke plaats heeft intraperitoneale chemotherapie (IP) in de behandeling van patiënten met een primair ovariumcarcinoom? Zowel na primaire als interval debulking.
- Welke waarde hebben wekelijkse schema's paclitaxel/ carboplatin ten opzichte van het driewekelijkse schema paclitaxel/carboplatin in de behandeling van patiënten met primair epitheliaal ovariumcarcinoom FIGO-stadium IIB-IV?

Het streven is om in juli 2020 de volgende uitgangsvragen toe te voegen:

- Is een diagnostische laparoscopie bij patiënten met verdenking stadium IIB – IV ovariumcarcinoom, die op

basis van conventionele work-up geschikt worden geacht voor een primaire debulking, een effectieve en veilige methode om de resectabiliteit te voorspellen en daarmee het aantal incomplete primaire debulkingen en daarmee onnodige ingrepen te verminderen?

- Welke waarde hebben PARP remmers als onderhoudsbehandeling bij de behandeling van patiënten met een recidief ovariumcarcinoom?
- Welke plaats heeft chirurgie in de behandeling van recidief ovariumcarcinoom? Tevens is het streven om in juli 2020 de volgende uitgangsvraag te updaten: Is het verrichten van lymfekliersampling bij patiënten met laagstadium I t/m IIA voldoende of dient er een complete pelviene en para-aortale lymfeklierdissectie plaats te vinden?

Tevens is het streven om in juli 2020 de volgende uitgangsvraag te updaten:

- Is het verrichten van lymfekliersampling bij patiënten met laagstadium I t/m IIA voldoende of dient er een complete pelviene en para-aortale lymfeklierdissectie plaats te vinden?

Oncoline telt momenteel 14 gynaecologische oncologische richtlijnen. Deze richtlijnen bestrijken de gynaecologische oncologische zorg. De revisie van richtlijnen is nu een langlopend en kostbaar proces. De wens van de pijler oncologie is om dit proces te herstructureren met als doel: snelle en zorgvuldige actualisatie van richtlijnen en actuele, state of the art richtlijnen conform richtlijn criteria 2.0. Het proces, de onderbouwing en keuzes dienen transparant weergegeven te worden. In 2018 heeft de NVOG de procedure en de structuur omtrent de revisie van richtlijnen aangepast.

Commissie richtlijnen Gynaecologische oncologie (CRGO)

De CRGO is een commissie die is ingesteld door de pijler oncologie van de NVOG. Deze bestaat uit leden die gemandateerd zijn door de betrokken verenigingen (NVOG, NVMO/NIV, NVRO, NVvP, SIG V&VN, stichting Olijf). De CRGO houdt toezicht over het proces en zal akkoord geven voor revisie in samenspraak met de commissie kwaliteitsdocumenten en het dagelijks bestuur van de pijler oncologie. Daarnaast accorderen zij de samenstelling van de expertgroep van elke richtlijn (in samenspraak met de wetenschappelijke vereniging). De leden van de CRGO zullen een belangenverklaring ondertekenen.

Gynaecologische oncologische centra

Deze centra zijn verantwoordelijk voor één of meerdere richtlijnen. Het centrum is verantwoordelijk voor het up to date houden van de richtlijn. Bij revisie van de richtlijn stellen zij een expertgroep samen die ter accordering wordt voorgelegd aan de CRGO. Daarnaast leggen zij de onderwerpen van revisie voor aan CRGO, commissie kwaliteitsdocumenten en pijler oncologie van de NVOG. Het 'centrum' bestaat uit een multidisciplinair team (o.a. gynaecoloog oncoloog, radiotherapeut, medisch oncoloog, patholoog).

Multidisciplinaire expertgroep

In de expertgroep zit bij voorkeur een afvaardiging van elke regio en meerdere disciplines. De expertgroep bepaalt de afbakening van het onderwerp, zorgt voor onderbouwing en formuleert de conclusies en aanbevelingen voor de richtlijnen database conform criteria Richtlijn 2.0. De leden van de expertgroep zullen ook een belangenverklaring ondertekenen en overleggen met CRGO.

Regionale tumorwerkgroepen

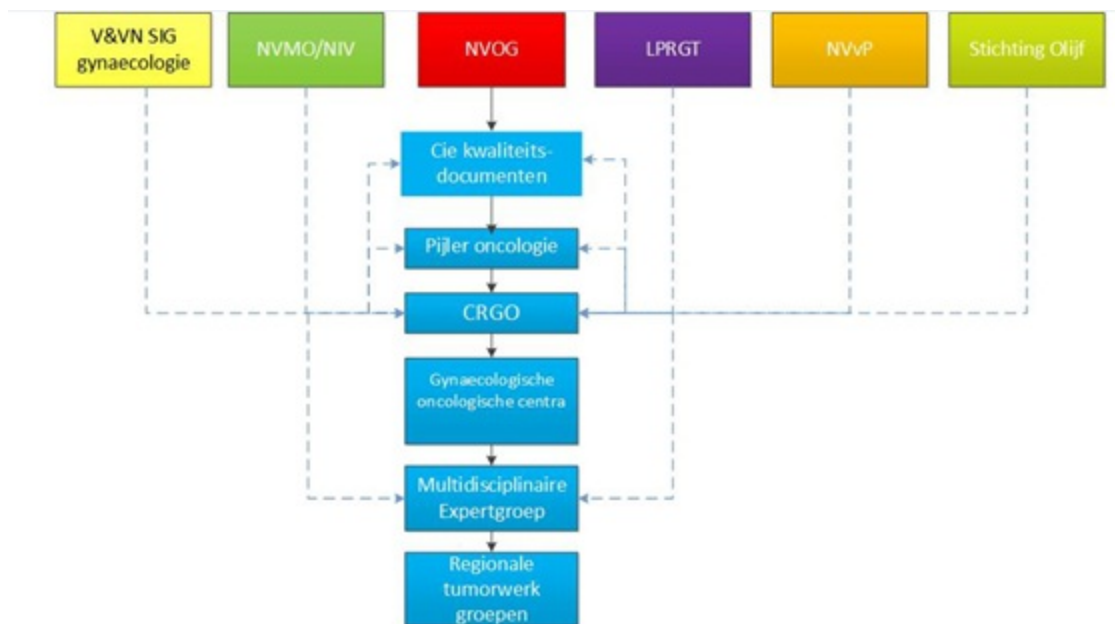
De regionale tumorwerkgroepen zijn landelijk dekkend en multidisciplinair. Zij dragen in overleg met het gynaecologisch centrum leden aan voor de expertgroep. Zij dragen bij aan implementatie en verspreiding van de richtlijn.

Beroepsverenigingen

De gereviseerde modules/richtlijnen zullen ter consultatie/commentaar voorgelegd worden aan de betrokken beroepsverenigingen. Het gebundeld commentaar wordt verwerkt door de expertgroep. De gereviseerde modules worden ter autorisatie voorgelegd aan de beroepsverenigingen (maximaal 6 weken).

Patiëntenvereniging

Stichting Olijf zal, voorafgaand aan de revisie, eventueel knelpunten en hiaten inbrengen bij de expertgroep en meekijken naar het patiëntenperspectief. Daarnaast zorgen zij mede voor up to date patiënten informatie van de richtlijn voor de NVOG site. Deze patiënten informatie zal mede ontwikkeld worden met het verantwoordelijk gynaecologisch oncologisch centrum.



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 op thuisarts.nl en op kanker.nl.

Werkwijze werkgroep

GOZON (Eindhoven, Nijmegen, Maastricht) is als centrum verantwoordelijk voor de richtlijn ovariumcarcinoom. Voor iedere uitgangsvraag werd een subgroep geformeerd met vertegenwoordigers van relevante disciplines.

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 procedure van de totstandkoming van deze richtlijn is door de CRGO en de kwaliteit van de NVOG gecheckt en geaccordeerd.

De methodologische ondersteuning is gedaan door een methodologisch adviseur van IKNL, alsmede de redactie en de facilitaire ondersteuning.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Epidemiologie en Etiologie

Uitgangsvraag

Beschrijving van de epidemiologie en etiologie van het epitheliaal ovariumcarcinoom.

Aanbeveling

Zie "Onderbouwing" voor een beschrijving van de epidemiologie en etiologie.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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 ovulatierepressoren 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.

Van de meest voorkomende ovariumcarcinomen, de hooggradige sereuze carcinomen, wordt aangenomen dat zij ontstaan uit epitheel afkomstig van de tuba Fallopii. Deze aanname komt van observaties bij vrouwen met een genetisch hoog risico op ovariumcarcinoom. Bij deze vrouwen worden in profylactisch verwijderde tubae relatief vaak voorloperstadia gevonden van het hooggradig sereus carcinoom welke niet te vinden zijn in de gelijktijdig verwijderde ovaria. Daarnaast worden bij vrouwen met (sporadische) ovariumcarcinomen dezelfde genetische mutaties gevonden in het carcinoom en de ook bij hen gevonden voorloperstadia in de tuba, wat een impliceert dat de carcinomen ontstaan zijn uit deze tubaire afwijkingen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Typering ovariumtumoren

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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Screening

Uitgangsvraag

Dient er screening te plaats te vinden op ovariumcarcinoom in de algemene populatie?
Wat zijn de indicatie voor gerichte screening?

Aanbeveling

In "Onderbouwing" staat screening op ovariumcarcinoom beschreven.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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](#))

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Prognose

Uitgangsvraag

Wat is de prognose van het epitheliaal ovariumcarcinoom en wat zijn prognostische factoren?

Aanbeveling

In "Onderbouwing" staat prognostische informatie over het epitheliaal ovariumcarcinoom beschreven.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Diagnostiek

Uitgangsvraag

Hoe dient de diagnostiek naar het epitheliaal ovariumcarcinoom te verlopen?

Aanbeveling

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 defaectatieproblemen.

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

Specifieke aspecten van de diagnostiek staat beschreven in diverse submodules.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Lichamelijk onderzoek

Uitgangsvraag

Wat zijn belangrijke bevindingen bij lichamelijk onderzoek naar epitheliaal ovariumcarcinoom?

Aanbeveling

In "Onderbouwing" wordt het lichamelijk onderzoek bij epitheliaal ovariumcarcinoom beschreven.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Laboratorium onderzoek

Uitgangsvraag

Waar dient het laboratoriumonderzoek in de diagnostiek naar epitheliaal ovariumcarcinoom uit te bestaan?

Aanbeveling

In "Onderbouwing" staat het laboratoriumonderzoek bij (verdenking op) epitheliaal ovariumcarcinoom beschreven.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

- 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Beeldvormend onderzoek

Uitgangsvraag

Hoe dient het beeldvormend onderzoek bij (verdenking op) epitheliaal ovariumcarcinoom te verlopen?

Aanbeveling

In "Onderbouwing" wordt het beeldvormend onderzoek beschreven. De voorspelling van operabiliteit wordt in een submodule beschreven.

Overwegingen

Er zijn zes artikelen (zie de evidence tabellen) 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 (2007 [\(1\)](#)). 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.

Onderbouwing

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 2007 [\(1\)](#)), niet prospectief getoetst. Daarom kan op grond van deze studies geen voorkeur worden uitgesproken voor een van deze score systemen.

Niveau 3: C Axtell 2007 [\(1\)](#)

Samenvatting literatuur

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	..			
				Serum CA 125 (E/ml) ▶
Score	0	▶	1	RMI = U x M x CA125
	1	▶	1	
	≥2	▶	3	

Tabel van Tingulstadt

De andere echografische beoordeling die in veel klinieken wordt gebruikt is de techniek van de simple rules volgens IOTA (International Ovarian Tumour Analysis) criteria, eenvoudige vuistregels gebaseerd op 10 echografische kenmerken om goedaardige van kwaadaardige cysten te kunnen onderscheiden) [Timmerman D et al] en het ADNEX (Assessment of Different NEoplasias in the adneXa)-model (gebaseerd op 9 klinische en echografische karakteristieken [Van Calster B et al]. Wanneer er 1 of meerdere B-kenmerken van toepassing zijn op de cyste en geen M-kenmerken, kan deze als benigne worden bestempeld. Wanneer er 1 of meerdere M-kenmerken van toepassingen zijn en geen B-kenmerken, kan de cyste als maligne worden bestempeld. Benigne kenmerken Maligne Kenmerken B1 – uniloculaire cyste M1 – onregelmatig solide B2 – grootste solide component met grootste diameter < 7mm M2 – aanwezigheid van ascites B3 – aanwezigheid van akoestische schaduw M3 – minstens 4 papillaire structuren B4 – gladwandige multiloculaire cyste met maximale diameter <

100mm M4 – onregelmatige multiloculair-solidecyste met maximale diameter $\geq 100\text{mm}$ B5 – geen vascularisatie
M5 – zeer sterke vascularisatie (color score 4) Het ADNEXmodel bevat drie klinische en zes
echografischevariabelen. Voor het gebruik van het ADNEX-model dient men te steunen op software voor het
berekenen van het voorspelde risico. Deze is vrij toegankelijk online via de IOTA-website (www.iotagroup.org).

Variabele	Antwoord
Leeftijd	In aantal jaar
CA125	Exacte waarde in IU/ml
Klinisch	
Type centrum**	Oncologisch/niet-oncologisch
Maximale diameter letsel	In mm
Proportie solide weefsel grootste solide deel in het letsel in mm	Grootste diameter van
Aanwezigheid van > 10 loculi	Ja of nee
Echografisch	
	0
	1
Aantal papillaire projecties	2
	3
	>3
Aanwezigheid van akoestische schaduw.	Ja / nee
Aanwezigheid van ascites	Ja / nee

Wij verwijzen naar de richtlijn het vergrote ovarium voor verdere toelichting en gebruik van beide laatst
genoemde tabellen. Zij adviseren het volgende: Overweeg voor differentiatie tussen benigne en maligne
adnexpathologie bij een vergroot ovarium gebruik te maken van het International Ovarian Tumor Analysis
(IOTA) ADNEX model (cutoff 40%) in plaats van de huidige Risk of Malignancy Index (RMI) (cutoff 200). Gebruik
het IOTA ADNEX alleen bij adequate kennis van de noodzakelijk IOTA echo variabelen.

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)?*

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - 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.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Voorspelling operabiliteit

Uitgangsvraag

Hoe kan bij (verdenking op) epitheliaal ovariumcarcinoom de operabiliteit worden ingeschat middels beeldvormend onderzoek?

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)?

Aanbeveling

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.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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, 2007 (1)].

In een retrospectieve studie [Bristow, 2000 (2)] 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 (2004 (3)) onderzocht CT scans van 87/321 patiënten in een retrospectieve studie. Van de 17 lokalisaties van tumor op CT scan had in een univariate analyse alleen de diffuse peritoneale verdikking op CT scan een hoge voorspellende waarde voor irresectabiliteit ($P=0.0001$). Maar in een multi modaliteit model met ascites was de PPV zonder ascites 57%, met ascites slechts 68% en met tevens diafragma laesies 79% (met een sensitiviteit van respectievelijk 64%, 52% en 44%). Nadeel: selectie van geopereerde patiënten; matige effectiviteit; het model is niet prospectief gevalideerd op een andere serie.

Everett (2004 (4)) beschreef in een retrospectieve serie van 56 patiënten (van de 252) dat 3 lokalisaties van ziekte (omentum, peritoneum en ascites) significant vaker voorkwamen bij patiënten met suboptimale debulking. Nadelen van deze studie: slechts 20% van alle behandelde patiënten is geïncludeerd in de studie (selectie bias), en het model is niet prospectief gevalideerd op een andere serie.

Byrom (2002 (5)) 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 2005 (6)].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - 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.

- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - 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
- 5 - 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
- 6 - 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.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Pathologie

Uitgangsvraag

Hoe dient het PA onderzoek naar epitheliaal ovariumcarcinoom te verlopen?

Aanbeveling

Bij "Onderbouwing" wordt het pathologisch onderzoek beschreven. Gradering, verslaglegging en de WHO classificatie worden beschreven in submodules.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Verslaglegging

Uitgangsvraag

Hoe dient de verslaglegging van het pathologisch onderzoek bij epitheliaal ovariumcarcinoom te geschieden?

Aanbeveling

Bij "Onderbouwing" worden diverse kenmerken van de histopathologische verslaglegging van ovariumtumoren besproken.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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. Voor het onderzoek van tuba en fimbriae wordt het SEE-FIM protocol aangeraden, voornamelijk bij BRCA-positieve en/of hooggradig sereuze tumoren.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - WHO classificatie

Uitgangsvraag

Wat is de WHO-classificatie van ovariumtumoren?

Aanbeveling

Bij "Onderbouwing" wordt de classificatie gegeven.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Sereuze tumoren

- Benigne
- Borderline / atypisch profilerend
- Maligne:
 - Laaggradig sereus carcinoom
 - Hooggradig sereus carcinoom (steeds graad 3)

Mucineuze tumoren (endocervicale en intestinale type)

- Benigne
- Borderline
- Maligne
 - Expansief of confluerend subtype
 - Destructief infiltrerend subtype

Clear cell tumoren

- Benigne
- Borderline / atypisch profilerend
- Maligne

Brenner tumoren

- Benigne
- Borderline / atypisch profilerend
- Maligne

Andere carcinomen:

- Mesonefrisch-like carcinoom
- Ongedifferentieerd en gededifferentieerd carcinoom
- Carcinosarcoom
- Mixed carcinoom

Metastasen

Ter volledigheid: onder de niet-epitheliale tumoren worden de volgende tumoren gerekend:

Gemengd maligne epitheliaal-mesenchymale tumoren

- Adenosarcoom (homoloog en heteroloog)

Mesenchymale tumoren van de ovaria:

- Laaggradig endometriaal stroma sarcoom
- Hooggradig endometriaal stroma sarcoom
- Gladde spierceltumoren
- Ovarieel myxoom
- andere mesenchymale tumoren zoals aangetroffen elders in de weke delen

Sex cord-stromal tumoren

Kiermceltumoren

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Protocollaire verslaglegging PALGA

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:

<u>Adnexen</u> (voorheen Ovariumcarcinoom)
<u>Blaas-Urethercarcinoom</u>
<u>Cervixcarcinoom</u>
<u>Colonbiopt-TEM(1)</u>
<u>ColonRectumcarcinoom</u>
<u>Endometriumcarcinoom</u>
<u>Longcarcinoom</u>
<u>Long- & Pleurabiopt</u>
<u>Long - Moleculaire Bepalingen</u>
<u>Maag-Oesofaguscarcinoom</u>
<u>MammacarcinoomTotaal</u> & <u>Mammabiopsie</u>
<u>Melanoom</u>
<u>Nier-Pyelum-Uretercarcinoom</u>
<u>Oogmelanoom</u>
<u>Pancreascarcinoom</u>
<u>Plaveiselcelcarcinoom van de Huid</u>
<u>Prostaatcarcinoom</u>
<u>Prostaat - Prostaatbiopsie</u>
<u>Schildkliercarcinoom</u>
<u>Schildklierpunctie</u>
<u>Testiscarcinoom</u>

Voor informatie omtrent dit protocol kunt u wenden tot : 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/CKBU. Alle landelijke PALGA protocollen zijn goedgekeurd door de commissie beroepsuitoefening (CBU) van de NVVP.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 21-09-2018

Laatst geautoriseerd : 21-09-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Behandeling

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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Behandeling laag stadium (I t/m IIa)

Uitgangsvraag

Hoe dient de behandeling van het epitheliaal ovariumcarcinoom in laag stadium (I - IIa) te verlopen?

Wat is het optimale behandelingschema voor het vroeg stadium ovariumcarcinoom?

Aanbeveling

In "Onderbouwing" worden algemene aspecten van de behandeling van het laag-stadium epitheliaal ovariumcarcinoom besproken.

Specifieke aspecten van chirurgie en chemotherapie worden in submodules beschreven.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Chirurgie (laag stadium)

Uitgangsvraag

Hoe dient de chirurgische behandeling van het laag stadium (I-IIa) epitheliaal ovariumcarcinoom te verlopen?

Aanbeveling

In "Onderbouwing" worden de richtlijnen voor o.a. de stadiëringsoperatie besproken. De chirurgische aspecten t.a.v. lymfeklieren wordt in een submodule beschreven.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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.
- Stadiëringsbipten 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 diafragmakoepeel
- 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Lymfeklieren

Uitgangsvraag

Hoe dient het verwijdering van lymfeklieren bij chirurgische behandeling van laag stadium (I-IIa) ovariumcarcinoom te verlopen?

Is een lymfekliersampling of radicale lymfadenectomie geïndiceerd?

Welk aantal te verwijderen lymfeklieren dient als adequaat beschouwd te worden?

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?

Aanbeveling

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.

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 (2006 (1)) 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 2003 (10); Skirmisdottir 2005 (2); Chan 2007 (4)].
- De kans op het vinden van lymfkliermetastasen is hoger bij een groter aantal verwijderde lymfklieren [Carmino 1997 (3); Maggioni 2006 (1); Chan 2007 (4)].
- 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 2006 (1); Chan 2007 (4); Ayhan 2005 (9); Cass 2001 (7)].
- 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 2001 (11)].
- Complete, radicale lymfadenectomie gaat gepaard met meer late morbiditeit dan selectieve lymfkliersampling [Maggioni 2006 (1)].
- Ook bij een unilaterale tumor is een bilaterale lymfklierverwijdering aangewezen gezien het voorkomen van contralaterale lymfkliermetastasen in ongeveer 40% van de gevallen [Onda 1996 (5); Suzuki 2000 (6); Cass 2001 (7); Negishi 2004 (8); Ayhan 2005 (9)].
- 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 1996 (5)].
- 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 1997 (3)] als met een betere overleving [Chan 2007 (4)] 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 1995 (12); Chuang 1995 (13); Burke 1996 (14)].
- Alleen samplen van vergrote lymfklieren lijkt onvoldoende omdat lymfklieren met metastasen in 50% van de gevallen klinisch onverdacht waren [Suzuki 2000 (6); Onda 1996 (5)].

- 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 2003 (15); Cho 2006 (16)] maar deze bevatten te weinig patiënten om hierover een betrouwbare uitspraak te kunnen doen. In de studie van Maggioni (2006 (1)) wordt toch nog in 10% van de graad 1 en 2 tumoren en in 10% van de niet-sereuze 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.

Onderbouwing

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 1997 (3), Chan 2007 (4)

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 1996 (5), Suzuki 2000 (6), Cass 2001 (7), Negishi 2004 (8), Ayhan 2005 (9)

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 2006 (1)

Samenvatting literatuur

Er is slechts één RCT die bij vroeg stadium ovariumcarcinoom lymfadenectomie vergeleek met lymfkliersampling [Maggioni 2006 (1)]. 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 (2005 (2)) 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 (1997 (3)) 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 (2007 (4)) onderzocht een cohort van 6.686 patiënten met een FIGO stadium I (alleen patiënten met negatieve lymfomen werden geïncludeerd). 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.

Verskillende studies vonden bij unilaterale ovariumtumoren contralaterale lymfkliermetastasen: bij 44% ($n=9$) [Onda 1996 (5)]; 40% ($n=5$) [Suzuki 2000 (6)]; 50% ($n=10$) [Cass 2001 (7)]; 37% ($n=19$) [Negishi 2004 (8)]; en bij 45% ($n=11$) van de patiënten [Ayhan 2005 (9)].

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 2000 (6)], (46% ($n=13$)) [Onda 1996 (5)].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - [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.](#)
- 2 - [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.](#)
- 3 - [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.](#)
- 4 - [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.](#)
- 5 - [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.](#)
- 6 - [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.](#)
- 7 - [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.](#)
- 8 - [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.](#)
- 9 - [Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Celik NY, Usulutun A, Kucukali T, et al. Lymphatic metastasis in epithelial ovarian carcinoma with respect to clinicopathological variables. Gynecol Oncol. 2005;97:400-404.](#)
- 10 - [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.](#)
- 11 - [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.](#)
- 12 - [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](#)
- 13 - [Chuang L, Burke TW et al. Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assessment of retroperitoneal lymph nodes.](#)

Gynecol Oncol. 1995 Aug;58(2):189-93

14 - 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

15 - 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

16 - 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

Lymfadenectomie bij patiënten met een invasief mucineus ovariumcarcinoom

Uitgangsvraag

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

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

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

Aanbeveling

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

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

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

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

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

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

Overwegingen

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

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

De gradering van mucineuze tumoren is nog onduidelijk. Mucineuze ovariumcarcinomen worden ook wel onderverdeeld in het expansieve en infiltratieve type (Lee and Scully 2000). Muyltermans onderzocht de verschillen tussen deze groeitypen en concludeerde dat in hun studiepoulatie van 20 mucineuze ovariumcarcinomen, geen lymfekliermetastasen werden gezien in het expansieve type. In de literatuur is geen andere studie bekend die deze twee groeitypen heeft onderzocht in relatie met lymfkliermetastasen. Sommige pathologen gebruiken de Silverberg/Shimizu-criteria waarbij graad gescoord wordt op morfologisch patroon, nucleaire atypie en aantal mitosen. Met deze gradering is een onderscheid tussen graad 1 en graad 2 mucineuze ovariumcarcinomen lastig. De enige studie die gradering en type mucineuze tumoren betreft bij de incidentie en behandeling van lymfekliermetastasen, is de studie van Van Baal (2016). In deze studie worden 915 patiënten met een mucineus ovariumcarcinoom beschreven.

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

Onderbouwing

Achtergrond

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

Conclusies

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

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

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

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

Resultaten

Incidentie

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

studiepopulatie (n=20) is het opvallend dat al de tumoren, die geassocieerd waren met lymfekliermetastasen, een infiltratief groeipatroon vormden. Bij tumoren met een expansiel type groeipatroon (n=10) daarentegen werden geen met lymfekliermetastasen gediagnosticeerd.

Incidentietabel

Studie	Totaal n	Incidentie LKM (%)	Locatie LKM
Cass 2001	14	0 (0)	N.v.t.
Cho 2006	26	0 (0)	N.v.t.
Destelli (2010)	8	0 (0)	N.v.t.
Ditto (2012)	15	0 (0)	N.v.t.
Faught (2003)	27	1 (3,7)	Onbekend
Haller (2011)	16	0 (0)	N.v.t.
Massad (2015)	27	1 (3,7)	Para-aortaal
Morice (2003)	20	0 (0)	N.v.t.
Muyldermans (2013)	20	3 (15)	Onbekend
Negishi (2003)	49	2 (4,1)	1 - para-aortaal ipsilateraal, 2 - pelvien+para-aortaal bdz
Nomura (2009)	4	0 (0)	N.v.t.
Onda (1996)	15	1 (6,7)	Onbekend
Oshita (2012)	54	2 (3,7)*	Onbekend
Powless (2011)	29	0 (0)	N.v.t.
Sakuragi (2000)	35	1 (2,9)	Para-aortaal ipsilateraal
Schmeler 2010	51	0 (0)	N.v.t.
Suzuki (2000)	22	0 (0)	N.v.t.
Tsumura (1998)	29	1 (3,4)**	Para-aortaal
Ulker (2014)	23	1 (4,3)	Pelvien
Van Baal (2016)	426	8 (1,9)**	Onbekend

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

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

Ziektevrije en totale overleving

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

In de retrospectieve cohortstudie van Van Baal et al. (2016) wordt PFS onderzocht bij alle patiënten die in

Nederland een staging ondergingen tussen 2002-2012 in verband met een mucineus ovariumcarcinoom. In deze studie worden 426 patiënten met een klinisch vroeg stadium mucineus ovariumcarcinoom onderzocht die een complete staging inclusief lymfekliersampling ondergingen; zij werden vergeleken met een groep van 222 patiënten waarbij lymfekliersampling achterwege werd gelaten tijdens staging. Na een follow-up van >24 maanden werden geen significante verschillen gezien in PFS ($p=0,28$) tussen de groepen met en zonder lymfekliersampling. De redenen waarom in de beschreven patiëntenpopulaties gekozen is voor het achterwege laten van lymfekliersampling, zijn echter onbekend in deze studie. Daarnaast werd in deze studie een recidief vastgesteld door middel van pathologieverslagen, waardoor mogelijk het aantal recidieven is onderschat. Schmeler et al. (2010) beschrijven een retrospectieve studie vanuit MD Anderson bij 93 patiënten met een cT1 mucineus ovariumcarcinoom. Op basis van "surgeons preference" werd al of niet een lymfeklierdissectie/-sampling uitgevoerd bij respectievelijk 51 en 42 patiënten. In de groep met klierdissectie werden geen kliermetastasen gevonden. De vijf jaar overall survival in beide groepen was met 83% versus 69% niet statistisch significant verschillend. In beide groepen werd in de follow-up bij één patiënt een lymfeklierrecidief gevonden. Bijwerkingen of late effecten werden niet geanalyseerd en/of vermeld. Van belang is nog wel dat in beide groepen in 25% van de patiënten postoperatieve chemotherapie werd gegeven. Als belangrijk punt van kritiek moet genoemd worden dat de uitgebreidheid van de klierdissectie zeer wisselend was, van alleen bekkenklierdissectie tot volledige bekkenklier- en para-aortale klierdissectie. Oshita et al. (2013) publiceerden een vierde 'case-control'-studie. In deze vergelijkende studie (vanuit 16 instituten) worden in totaal 422 patiënten geanalyseerd, waarvan in een subgroep respectievelijk 54 en 50 patiënten met een pT1/T2 mucineus ovariumcarcinoom al of niet een complete klierdissectie kregen. Bij 2/54 patiënten met een complete klierdissectie werden metastasen gevonden (onbekend of dit pT1 of pT2 patiënten waren). Of er al of niet een klierdissectie werd uitgevoerd, was "institutional policy". Helaas werden alleen overlevingscijfers (PFS en OS) voor de totale groep geanalyseerd.

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

Bijwerkingen

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

Kwaliteit van Leven

Geen enkele studie heeft kwaliteit van leven bestudeerd.

Bewijskracht van de literatuur

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

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

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

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

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

Zoeken en selecteren

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

PICO

P: patiënten met een invasief mucineus ovariumcarcinoom in klinisch vroeg stadium

I: lymfadenectomie/lymfekliersampling toevoegen aan de volgende stadiëring: buikspoelvocht voor cytologie, eventueel hysterectomie en BSO, peritoneumbiopsie en infracolische omentectomie

C: geen lymfadenectomie/lymfekliersampling toevoegen aan de volgende stadiëring: buikspoelvocht voor cytologie, eventueel hysterectomie en BSO, peritoneumbiopsie en infracolische omentectomie

O: totale overleving (na vijf en na tien jaar), ziektevrije overleving, kwaliteit van leven, bijwerkingen

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

Relevante uitkomstmaten

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

Indien van toepassing:

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt.

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

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

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

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

Per uitkomstmaat: Ziektevrije overleving

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

Totale overleving

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

Kwaliteit van leven

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

Bijwerkingen

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

Zoeken en selecteren (Methode)

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

De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording.

Verantwoording

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

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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 30-12-2018

Laatst geautoriseerd : 30-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Muyldermans K, Moerman P, Amant F, Leunen K, Neven P, Vergote I. Primary invasive mucinous ovarian carcinoma of the intestinal type: importance of the expansile versus infiltrative type in predicting recurrence and lymph node metastases. *Eur J Cancer*. 2013 May;49(7):1600-8. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.004. PubMed PMID: 23321546.
- 2 - Van Baal JOAM, Van de Vijver KK, Coffelt SB, van der Noort V, van Driel WJ, Kenter GG, Buist MR, Lok CAR. Incidence of lymph node metastases in clinical early-stage mucinous and seromucinous ovarian carcinoma: a retrospective cohort study. *BJOG*. Accepted 2016 October; doi: 10.1111/1471-0528.14425
- 3 - Cass I, Li AJ, Runowicz CD, Fields AL, Goldberg GL, Leuchter RS, Lagasse LD, Karlan BY. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2001 Jan;80(1):56-61. PubMed PMID: 11136570.
- 4 - Cho YH, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, Nam JH. Is complete surgical staging necessary in patients with stage I mucinous epithelial ovarian tumors? *Gynecol Oncol*. 2006 Dec;103(3):878-82. PubMed PMID: 16859736.
- 5 - Desteli GA, Gultekin M, Usubutun A, Yuce K, Ayhan A. Lymph node metastasis in grossly apparent clinical stage Ia epithelial ovarian cancer: Hacettepe experience and review of literature. *World J Surg Oncol*. 2010 Nov 30;8:106. doi: 10.1186/1477-7819-8-106. PubMed PMID: 21114870; PubMed Central PMCID: PMC3002346
- 6 - Ditto A, Martinelli F, Reato C, Kusamura S, Solima E, Fontanelli R, Haeusler E, Raspagliesi F. Systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy in early stage epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2012 Nov;19(12):3849-55. doi: 10.1245/s10434-012-2439-7. PubMed PMID: 22707110
- 7 - Faught W, Le T, Fung Kee Fung M, Krepart G, Lotocki R, Heywood M. Early ovarian cancer: what is the staging impact of retroperitoneal node sampling? *J Obstet Gynaecol Can*. 2003 Jan;25(1):18-21. PubMed PMID: 12548321.
- 8 - Haller H, Mamula O, Krasic M, Rupcic S, Fischer AB, Eminovic S, Manestar M, Perovic D. Frequency and distribution of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Feb;21(2):245-50. PubMed PMID: 21721192.
- 9 - Massad LS, Gao F, Hagemann I, Powell M. Clinical Outcomes among Women with Mucinous Adenocarcinoma of the Ovary. *Gynecol Obstet Invest*. 2016;81(5):411-5. doi: 10.1159/000441791. PubMed PMID: 26583769; PubMed Central PMCID: PMC4874917.
- 10 - Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, Pomel C, Lhommé C, Duillard P, Castaigne D. 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. PubMed PMID: 12892797.
- 11 - Negishi H, Takeda M, Fujimoto T, Todo Y, Ebina Y, Watari H, Yamamoto R, Minakami H, Sakuragi N. Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004 Jul;94(1):161-6. PubMed PMID: 15262135.
- 12 - Nomura H, Tsuda H, Susumu N, Fujii T, Banno K, Kataoka F, Tominaga E, Suzuki A, Chiyoda T, Aoki D. Lymph node metastasis in grossly apparent stages I and II epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Apr;20(3):341-5. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181cf6271. PubMed PMID: 20375794.
- 13 - 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 Aug 15;78(4):803-8. PubMed PMID: 8756375.
- 14 - Oshita T, Itamochi H, Nishimura R, Numa F, Takehara K, Hiura M, Tanimoto H, Noma J, Hayase R, Murakami A, Fujimoto H, Kanamori Y, Kitada F, Shitsukawa K, Nagaji M, Minagawa Y, Fujiwara M, Kigawa J. Clinical impact of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy for pT1 and pT2 ovarian cancer: a retrospective survey by the Sankai Gynecology Study Group. *Int J Clin Oncol*. 2013 Dec;18(6):1107-13. doi: 10.1007/s10147-012-0483-8. PubMed PMID: 23073623.
- 15 - Powless CA, Aletti GD, Bakkum-Gamez JN, Cliby WA. Risk factors for lymph node metastasis in apparent early-stage

epithelial ovarian cancer: implications for surgical staging. *Gynecol Oncol.* 2011 Sep;122(3):536-40. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.05.001. PubMed PMID: 21636114.

16 - Sakuragi N, Yamada H, Oikawa M, Okuyama K, Fujino T, Sagawa T, Fujimoto S. Prognostic significance of lymph node metastasis and clear cell histology in ovarian carcinoma limited to the pelvis (pT1M0 and pT2M0). *Gynecol Oncol.* 2000 Nov;79(2):251-5. PubMed PMID: 11063653.

17 - Schmeler KM, Tao X, Frumovitz M, Deavers MT, Sun CC, Sood AK, Brown J, Gershenson DM, Ramirez PT. Prevalence of lymph node metastasis in primary mucinous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol.* 2010 Aug;116(2 Pt 1):269-73. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e7961d. PubMed PMID: 20664385; PubMed Central PMCID: PMC4163054.

18 - Suzuki M, Ohwada M, Yamada T, Kohno T, Sekiguchi I, Sato I. Lymph node metastasis in stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2000 Nov;79(2):305-8. PubMed PMID: 11063662.

19 - Tsumura N, Sakuragi N, Hareyama H, Satoh C, Oikawa M, Yamada H, Yamamoto R, Okuyama K, Fujino T, Sagawa T, Fujimoto S. Distribution pattern and risk factors of pelvic and para-aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian carcinoma. *Int J Cancer.* 1998 Oct 23;79(5):526-30. PubMed PMID: 9761124.

20 - Ulker V, Kuru O, Numanoglu C, Akbayir O, Polat I, Uhri M. Lymph node metastasis in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the ovary: review of a single-institution experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 May;289(5):1087-92. doi: 10.1007/s00404-013-3078-3. PubMed PMID: 24213097.

21 - Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, Boice CR, Kurman RJ, Ronnett BM. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol.* 2004 Jan;23(1):41-4. PubMed PMID:14668549.

22 - Shimada M, Kigawa J, Ohishi Y, Yasuda M, Suzuki M, Hiura M, Nishimura R, Tabata T, Sugiyama T, Kaku T. Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2009 Jun;113(3):331-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.02.010. PubMed PMID: 19275957.

23 - Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, Gore ME, Kaern J, Verrelst H, Sjövall K, Timmerman D, Vandewalle J, Van Gramberen M, Tropé CG. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet.* 2001 Jan 20;357(9251):176-82. PubMed PMID: 11213094.

24 - Kurman RJ, Shih IeM. Seromucinous Tumors of the Ovary. What's in a Name? *Int J Gynecol Pathol.* 2016 Jan;35(1):78-81. doi: 10.1097/PGP.0000000000000266. PubMed PMID: 26598986.

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

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Chemotherapie (laag stadium)

Uitgangsvraag

Leidt adjuvante chemotherapie na een (in-)complete stadiëring tot een verbeterde prognose bij laag stadium (I-IIa) epitheliaal ovariumcarcinoom?

Zo ja, wat is het optimale chemotherapieschema (paclitaxel/carboplatin)

Aanbeveling

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.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Achtergrond

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 (zie Richtlijnen voor de stadiëringsoperatie).

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

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 2003 (3), Trope 2007 (2), Zanetta 1998 (5)

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

Niveau 1: A2 Elit 2004 (6), Winter 2003 (7),
B Trope 2007 (2)

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 2007 (2)

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 (ziektevrrije) overleving in deze categorie patiënten

Niveau 3: B Trope 2007 (2)

Samenvatting 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 recidiefvrrije overleving van 11% in het voordeel van de AC groep [Colombo 2003 (1)]. 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 2007 (2)]. 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 recidiefvrrije overleving was wel significant beter in de AC arm (8%) [Trimbos 2003 (3)]. 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 recidiefvrrije 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 2003 (3)]. 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 2003a (4)].

Complete stadiëring en prognose

Aangetoond is dat complete stadiëring op zich de prognose van het vroege stadium ovariumcarcinoom gunstig beïnvloedt [Trope 2007 (2)]. Een retrospectieve studie [Zanetta 1998 (5)] en een gerandomiseerde klinische studie [Trimbos 2003 (3)] 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 2003 (3)].

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 2004 (6), Winter 2003 (7), Trope 2007 (2)].

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 2003 (1); Trimbos 2003 (3)], 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 2007 (2)]. 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 2003 (3)]. 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 2003 (3)]. 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 2007 (2)]. 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 2007 (2)].

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 2003 (7)].

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 2003 (1); Trimbo 2003 (3); Trimbo 2003a (4)]. 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 2006 (8)]. In deze studie werd geen verschil in overleving (vijfjaars overleving 81% en 83% respectievelijk voor de drie en zes kuren en hetzelfde als van de CS patiënten in de ACTION studie) gevonden. Het sterftecijfer was het zelfde voor beide groepen (HR 1,02; $p = 0,94$). Het recidiefcijfer is eveneens hetzelfde voor de drie en zes kuren ($p = 0,18$). Uit deze studie mag men niet concluderen dat drie kuren even goed zijn als zes kuren AC, omdat deze patiënten een CS hadden gehad.

Late effecten van AC

Patiënten met een vroeg stadium ovariumcarcinoom hebben een relatief goede prognose met een lange overleving. In die zin is het een populatie die gevoelig is voor de late bijwerkingen van chemotherapie zoals neurotoxiciteit en met name het ontwikkelen van een tweede primaire tumor zoals leukemie. Na 15 jaar wordt het risico daarop geschat op 20% (Travis 1999 (9)). Bij de patiënten met een laag stadium ovariumcarcinoom met een goede prognose dient AC dan ook juist gebaseerd te zijn op een goede indicatie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - 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.

2 - 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.

3 - Trimbo 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.

4 - 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.

5 - 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.

6 - 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.

7 - 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.

8 - 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.

9 - 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.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Behandeling hoog stadium (IIb - IV)

Uitgangsvraag

Hoe dient de behandeling van het epitheliaal ovariumcarcinoom in hoog stadium (IIb - IV) te verlopen?

Aanbeveling

In "Onderbouwing" worden algemene aspecten van de behandeling van het hoog stadium epitheliaal ovariumcarcinoom besproken.

Specifieke aspecten van chirurgie en chemotherapie worden in submodules beschreven.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

De behandeling van het hoog stadium ovariumcarcinoom bestaat uit de combinatie van chirurgie, chemotherapie eventueel aangevuld met immunotherapie en angiogenese remmers. Primaire debulking gevolgd door chemotherapie is momenteel de standaard behandeling wanneer mogelijk. De waarde van inductiechemotherapie in combinatie met interval debulking wordt thans onderzocht (TRUST trial). Bij interval debulking bij Figo stadium IIIc wordt bij WHO: 0-1-patiënten toevoeging van HIPEC aanbevolen.

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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Chirurgie (hoog stadium)

Uitgangsvraag

Hoe dient de chirurgische behandeling van het hoog stadium (IIb-IV) epitheliaal ovariumcarcinoom te verlopen?

Aanbeveling

In "Onderbouwing" wordt de chirurgische behandeling besproken.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Chirurgie

Primaire debulking chirurgie is de standaard behandeling bij het hoge stadium ovariumcarcinoom. Hieronder wordt verstaan het verwijderen van de adnexe, 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 (1995 (1)) toonde aan dat na suboptimale primaire cytoreductieve chirurgie, intervaldebulking tot een verlenging van de (ziektevrije) overleving leidde. Dit werd echter niet bevestigd door Rose (2004 (2)), 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - 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
- 2 - Rose PG, Nerenstone S et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma N Engl J Med. 2004 Dec 9;351(24):2489-97

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Chemotherapie (hoog stadium)

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van chemotherapie bij hoog stadium (IIb-IV) epitheliaal ovariumcarcinoom?

Aanbeveling

Chemotherapie bij hoog stadium ovariumcarcinoom wordt besproken bij "Onderbouwing". Specifieke aspecten worden besproken in twee submodules.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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 ziektevrrije 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Inductiechemotherapie met interventie chirurgie

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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.

Overwegingen

In de Cochrane review van Morrison (2007 (3)) wordt melding gemaakt van nog 2 andere lopende studies. Kumar (2010 (4)) 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 2008 (5)]. 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.

Onderbouwing

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 2010

B Liu 2004

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 2010

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 2010

Samenvatting literatuur

Sinds de vorige versie van deze richtlijn zijn intussen de resultaten van de EORTC 55971 studie [Vergote, 2010 (1)] 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 (\pm 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, 2010 (1)]. 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 (2004 (2)), die eerder al werd geïnccludeerd in de Cochrane review van Morrison (2007 (3)). 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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
- 4 - 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).

5 - 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.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Intraperitoneale chemotherapie

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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 ziektevrrije 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 (2006 (1)) gebruikt wordt te adviseren, op basis van de grootste winst in overleving.

Er zijn aanwijzingen dat met een single lumen bard, een niet gefenestreerde 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.

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.

Onderbouwing

Conclusies

Het is aangetoond dat het combineren van i.v. en i.p. chemotherapie tot een betere ziektevrrije overleving en totale overleving leidt bij patiënten met een hoog stadium ovarium carcinoom. Dit geldt in elk geval voor de patiënten met een FIGO stadium III ovariumcarcinoom die een complete of optimale (resten \leq 1cm) debulking hebben ondergaan middels primaire chirurgie, waarbij de behandeling aansluitend aan de chirurgie werd

gestart. In hoeverre patiënten met een FIGO stadium II of IV en patiënten met tumorresten > 1cm van deze behandeling profiteren is minder duidelijk aangezien hier minder patiënten met dit stadium werden behandeld.

De behandeling gaat echter wel gepaard met een forse toxiciteit.

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

Niveau 1 A Elit 2007 (2), Jaaback 2007 (3), Hess 2007 (4), Fung Kee 2007 (5), Alberts 1996 (6), Markman 2001 (7), Amstrong 2006 (1)

Samenvatting literatuur

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 2007 (2), Jaaback 2007 (3), Hess 2007 (4), Fung Kee 2007 (5)]. 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 1996 (6), Markman 2001 (7), Armstrong 2006 (1)].

I.p. chemotherapie resulteerde in meer complicaties en bijwerkingen van de behandeling, waarbij met name beenmergtoxiciteit, gastrointestinale klachten, buikpijn en kathetergerelateerde complicaties optraden [Jaaback 2007 (3)].

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 2006 (1)].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - [Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med 2006; 354\(1\):34-43.](#)
- 2 - [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](#)
- 3 - [Jaaback J, Johnson N; Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer \(review\): The Cochrane library 2007, issue 3](#)
- 4 - [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](#)
- 5 - [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](#)
- 6 - [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.](#)
- 7 - [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](#)

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - HIPEC (hoog stadium)

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 recidievrije 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.

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 et al., 2018). Ook prospectieve case-controlle 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 et al., 2014; Fagotti et al., 2012; Gori et al., 2005; Kim et al., 2010; Ryu et al., 2004; Warschkow et al., 2012). 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.

Onderbouwing

Achtergrond

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 et al., 2016). 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, Tomacruz, Armstrong, Trimble, & Montz, 2002).

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 et al., 2018).

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 et al., 2006; Jaaback, Johnson, & Lawrie, 2016). 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 et al., 2006).

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, Siddik, Kido, Zwelling, & Bull, 1994). 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 literatuuronderzoek volgens de GRADE-methode vaststellen of deze procedure aan de behandeling van een gevorderd stadium primair epitheliaal ovariumcarcinoom moet worden toegevoegd.

Conclusies

Hoog GRADE	<p>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 een betere ziektevrije overleving dan complete/optimale intervaldebulking alleen.</p> <p>Van Driel, 2018</p>
Hoog GRADE	<p>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 een betere algehele overleving dan complete/optimale intervaldebulking alleen.</p> <p>Van Driel, 2018</p>
Matig GRADE	<p>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.</p> <p>Van Driel, 2018</p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Bij de zoekstrategie en de evidencetabellen 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 1 gerandomiseerde fase III studie geselecteerd, welke was gepowered op analyse van de recidiefvrije overleving (Van Driel et al., 2018). 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 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/m^2) 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 recidiefvrije 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 controlegroep overleed binnen 30 dagen na de operatie.

In totaal werd er bij 59 patiënten een darmresectie uitgevoerd (30 in de controlegroep, 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.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden, is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Zorgt een debulking met Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) (I) in vergelijking met een debulking (C) alleen voor een verbetering in overleving (O) bij 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 zou worden. Er werd geen uitkomstmaat (O) 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 geëxcludeerd);
- patiënten includeren met stadium III ovariumcarcinoom, omdat deze theoretisch gezien de meeste baat hebben van behandeling met HIPEC (extra-ovariële ziekte verspreid buiten het bekken, zonder parenchymale ingroei in intra-abdominale organen of extra-abdominale ziekte);
- algehele- en recidiefvrije overleving meenemen als uitkomstmaat.

Vervolgens is de selectie gebaseerd op kwaliteit van het trialdesign. Gerandomiseerde fase III studies hadden de voorkeur, indien deze niet worden gevonden zullen ook 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 door ziekte veroorzaakte sterfte.
- De totale overleving is de periode (in maanden) vanaf de debulking tot aan ziekte veroorzaakte of niet-ziekte veroorzaakte sterfte.
- 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, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, hyperthermia, induced, fever therapy, induced hyperthermia, thermotherapy, therapeutic hyperthermia, local hyperthermia, Ovarian Neoplasms, ovarian neoplasm, ovarian tumor, ovarian tumour, ovarian cancer, ovarian malignancy, ovarian oncology, ovarian carcinoma, ovary cancer, ovaries cancer, cytoreduction, interval debulking, debulking. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlagen 6 en 7. De literatuursearch leverde 307 resultaten op. Er werd een eerste selectie van studies verricht op basis van het abstract. Er werd gekeken naar de volgende criteria: relevantie voor beantwoorden uitgangsvraag, het rapporteren van survivaldata, origineel onderzoek of systematisch review, studiepopulatie (ovariumcarcinoom hoog stadium).

Op basis van titel en abstract werden er 54 artikelen voorgeselecteerd. Na kritische beoordeling van de volledige tekst werd er nog 1 artikel toegevoegd vanuit referenties van de beoordeelde artikelen (fase II studie).

Uiteindelijk werd er hieruit één gerandomiseerde fase III studie geselecteerd.

Voor de overweging van het advies in deze richtlijn werden bovendien nog een zevental andere artikelen geselecteerd van mindere methodologische kwaliteit; twee prospectieve studies met controle-arm; 4 retrospectieve case-control studies; en een prospectieve fase II studie. De selectie werd gedaan op basis van de patiëntenpopulatie (patiënten in de primaire behandelsetting), en de gerapporteerde uitkomsten en het studiedesign (controlegroep aanwezig). Deze zeven artikelen rapporteren de mediane overleving, of het percentage overleving na 1, 3, of 5 jaar voor de verschillende behandelarmen. Groepen waren soms heterogeen, door inclusie van patiënten in verschillende ziektestadia en konden daarom niet getoetst worden aan de hand van GRADE. Bovendien werd er een variatie gezien in het middel en de dosering van het chemotherapeuticum gebruikt voor de spoeling. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten van deze studies zijn samengevat in een literatuuroverzicht.

Resultaten

Eén onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk-of-bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2019

Laatst geautoriseerd : 01-12-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - 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
- 2 - 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
- 3 - 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
- 4 - 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
- 5 - 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
- 6 - 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
- 7 - 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
- 8 - 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
- 9 - 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.
- 10 - 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
- 11 - 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
- 12 - 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
- 13 - 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
- 14 - 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

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Nazorg en nacontrole

Uitgangsvraag

Hoe dient nazorg en nacontrole plaats te vinden bij patiënten met epitheliaal ovariumcarcinoom?

Aanbeveling

De nazorg en nacontrole wordt besproken bij "Onderbouwing".
Diverse aspecten zijn ondergebracht in submodules.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

(Consensus based tekst gebaseerd op richtlijn Herstel na kanker)

In de praktijk worden de begrippen nacontrole, nazorg en follow-up niet altijd duidelijk van elkaar onderscheiden. In het rapport van de Gezondheidsraad 'Nacontrole in de oncologie' worden de begrippen nazorg en nacontrole gedefinieerd [Gezondheidsraad, 2007]. Nazorg is een essentieel onderdeel van de individuele patiëntenzorg na behandeling voor kanker. Het behelst drie elementen:

1. Voorlichting, begeleiding, ingaan op klachten en symptomen, signaleren van directe of late effecten van ziekte en behandeling en aandacht voor sociale gevolgen.
2. Detectie van nieuwe manifestaties van de primair behandelde kanker of nieuwe daarmee geassocieerde maligniteiten.
3. Evaluatie van het medisch handelen en de gevolgen daarvan.

Nazorg is ook voorzorg. Fysieke en psychosociale gevolgen van kanker en de behandeling daarvan kunnen reeds direct na diagnose en tijdens behandeling optreden. Tijdige behandeling van klachten door vroegsignalering startend direct na diagnose kan ziektelast verminderen en erger voorkomen.

Het initiatief voor een contact kan zowel uitgaan van de arts als van de patiënt. Nazorg heeft als eerste doel om ziektelast te beperken door verbetering van de kwaliteit van leven en verlenging van de levensduur. In dit hoofdstuk worden de drie elementen van nazorg gehanteerd, zoals gedefinieerd door de Gezondheidsraad. Nacontrole is gedefinieerd als de programmatische aanpak van nazorg, die bestaat uit terugkerende contacten tussen de patiënt en zijn behandelaren en die verband houdt met de behandelde vorm van kanker.

Dit hoofdstuk is gebaseerd op de richtlijnen Herstel na Kanker (2011), Detecteren behoefte psychosociale zorg (2010) en Oncologische revalidatie (2011).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012
Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Gevolgen en aanpak eerste jaar

Uitgangsvraag

Wat zijn de vroege gevolgen (zowel fysiek als psychosociaal) van epitheliaal ovariumcarcinoom en hoe dient hiermee omgegaan te worden?

Aanbeveling

Vroege gevolgen vragen aanpak

De vroege gevolgen van kanker (zowel fysiek als psychosociaal) vergen een systematische aanpak.

Deze bestaat uit:

- regelmatig signaleren van de vroege gevolgen van kanker met behulp van (gevalideerde) signaleringsinstrumenten, startend vanaf diagnose,
- informeren van de patiënt over de mogelijke klachten en behandelingen via zelfmanagement en professionele zorg,
- behandelen van de vroege gevolgen en verwijzen op indicatie.

Heroverweging na één jaar en informatie over late gevolgen

Verken één jaar na afronding van de primaire kankerbehandeling de resterende gevolgen van (de behandeling van) kanker en de behoefte aan nazorg hierbij, en sluit het nazorgtraject zo mogelijk af. Zo nodig kan dit leiden tot een deelscenario voor nazorg of tot verwijzing.

Geef bij het afsluiten van de nazorg de patiënt en zijn huisarts goede voorlichting en instructie over mogelijke late gevolgen en hoe daarmee om te gaan. Informeer de patiënt bij welke zorgverlener hij bij het optreden van klachten terecht kan en neem dit op in het nazorgplan.

Zorg voor overdracht naar de huisarts.

Individueel nazorgplan

Geadviseerd wordt om voor elke patiënt een individueel nazorgplan te maken dat is afgestemd op zijn restklachten en behoeften.

Het nazorgplan wordt ingezet, tenminste op de volgende momenten: bij ontslag uit het ziekenhuis, bij de afronding van de primaire kankerbehandeling, bij heroverweging van de nazorg één jaar na afronding van de behandeling, en indien wijzigingen optreden in de medisch en/of psychosociale situatie van de patiënt of andere momenten van heroverweging van de nazorg.

Geadviseerd wordt om het nazorgplan van de patiënt op te nemen in elektronische databases en dossiers en te gebruiken voor interdisciplinaire overdracht, o.a. naar de huisarts.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Ziekte en behandeling hebben grote gevolgen

De Gezondheidsraad concludeert in 2007 dat veel patiënten na een, in opzet, curatieve behandeling voor kanker met klachten kampen. 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, psychosociale problemen en algemene klachten.

Algemene problemen kunnen zijn op het gebied van relaties met partner en gezin, sociale contacten, problemen met maatschappelijke participatie, arbeidsparticipatie en financiële problemen.

Vroege gevolgen

Vroege gevolgen zijn die gevolgen die de patiënt direct na diagnose en tijdens behandeling of in de eerste periode (tot één jaar) na de behandeling ervaart. De Gezondheidsraad stelt dat tijdige behandeling door vroege signalering, de ziektelast van vroege gevolgen kan verminderen. De zorg met betrekking tot vroege gevolgen valt primair onder de verantwoordelijkheid van de behandelend specialist. Uiteraard kunnen hierbij andere hulpverleners ingeschakeld worden.

Voorbeelden van vroege gevolgen bij de behandeling van het ovariumcarcinoom zijn:

- gevolgen van de adjuvante chemotherapie zoals haaruitval, moeheid, lusteloosheid, gevoelsstoornis en geheugenverlies.
- gevolgen van de debulkingsoperatie zoals buikpijn, wondgenezingsproblemen, perifeer oedeem, incontinentie voor urine, en defaectiestoornis.
- verwerkingsproblemen en angst

Late gevolgen

Late gevolgen zijn die gevolgen die nog niet bestaan, of althans nog geen klachten geven, bij het einde van de behandeling. Zolang onduidelijk is of de detectie van deze late gevolgen in een asymptomatische fase voor de patiënt gezondheidswinst oplevert, bestaat er onvoldoende rechtvaardiging om alle patiënten langdurig onder controle te houden. Het is van belang de patiënt en zijn huisarts goede voorlichting en instructie over mogelijke late gevolgen te geven en hoe daarmee om te gaan. De patiënt moet geïnformeerd worden bij welke zorgverlener hij bij het optreden van deze klachten terecht kan.

Voorbeelden van late gevolgen bij de behandeling van het ovariumcarcinoom zijn:

- Vervroegde menopauze
- Persisterende gevoelsstoornis en moeheidklachten
- Angst voor recidief

Deze klachten kunnen echter ook al in een vroege fase optreden. De onderverdeling vroege en late gevolgen is niet altijd goed te maken. Vroege gevolgen kunnen blijvende gevolgen worden

Zorg voor de patiënt met gemetastaseerde ziekte

De behandelingen en de symptomen van voortgeschreden ziekte hebben tot gevolg, dat er sprake kan zijn van een breed scala aan niet-tumorspecifieke klachten. Via www.pallialine.nl - de database met richtlijnen voor de

palliatieve zorg van het IKNL - is een uitgebreide set van landelijk opgestelde multidisciplinaire richtlijnen te vinden. Zowel richtlijnen op symptoomgebied, ziektegerelateerd, levenseinde, als overige richtlijnen voor de palliatieve zorg zijn op Pallialine te vinden.

Signalering

Nazorg begint met het systematisch signaleren van klachten. Een basisset van klachtensignalering dient bij elke patiënt standaard toegepast te worden. In de richtlijn Detecteren van behoefte aan psychosociale zorg (2010) wordt een signaleringsinstrument (de Lastmeter) aanbevolen. Aanvullend kunnen signalerings- en diagnostische instrumenten worden ingezet voor specifieke klachten. Voor deze instrumenten wordt verwezen naar de richtlijn Oncologische revalidatie (2011).

Zelfmanagement

Veel nazorg is zelfzorg door de patiënt. Zorgprofessionals hebben de belangrijke taak de patiënt te ondersteunen in deze zelfzorg, het zogenaamde zelfmanagement. Informatie over diagnose en behandeling blijkt meestal goed voorhanden, maar informatie betreffende psychosociale gevolgen, gevolgen op langere termijn, leefstijl en financiële consequenties is vaak gebrekkig. Zorgverleners kunnen de besluitvorming van patiënten ondersteunen door het gebruik van nazorgplannen en verwijzingen naar betrouwbare bronnen voor informatie (bijvoorbeeld patiëntenfolders van KWF kankerbestrijding, informatie vanuit het NFK, of boeken ter ondersteuning) [Hoffman 2006]. Bij de patiëntenvereniging kan men terecht voor informatie, lotgenotencontact en belangenbehartiging. De patiëntenvereniging voor vrouwen met gynaecologische kanker is Stichting Olijf. Leefstijladviezen en -interventies kunnen de kwaliteit van leven van patiënten bevorderen en kunnen mogelijk het risico op late gevolgen van kanker en op andere ziekten verlagen [Demark-Wahnefried 2006]. Denk hierbij onder andere aan stop-met-roken interventies.

Behandeling

Naast de standaardbegeleiding, zoals voorlichting, steun en advies bij zelfzorg, zijn verschillende behandelingen voor specifieke lichamelijke, psychische en sociale gevolgen van kanker effectief gebleken.

Meer informatie over de effecten van interventies op het gebied van angst en depressie, misselijkheid en braken, stemming, coping en seksualiteit zijn beschreven in hoofdstuk 11: verpleegkundige en ondersteunende zorg.

Naast behandeling van specifieke klachten zijn psychologische behandeling en oncologische revalidatie in te zetten bij klachten en ter verbetering van de kwaliteit van leven. In de richtlijn Oncologische revalidatie (2011) zijn beslisbomen opgenomen voor de verwijzing en revalidatie bij specifieke klachten. De blauwdruk Kanker en Werk (NVAB, 2009) geeft aanbevelingen voor arbeidsre-integratie.

Heroverweging na één jaar

Gemiddeld genomen nemen algemene klachten en klachten van distress af in de loop van één tot twee jaar [Stanton 2006, Parker 2007]. Het advies is dan ook om één jaar na afronding van de primaire kankerbehandeling de systematiek van signalering en nazorg ten aanzien van restklachten te heroverwegen en zo mogelijk af te sluiten. Zo nodig kan dit leiden tot een deelscenario voor nazorg of tot verwijzing.

Individueel nazorgplan

Het advies van de Gezondheidsraad is om na afloop van de kankerbehandeling voor elke patiënt een nazorgplan te maken, dat ter beschikking komt van de patiënt, de huisarts en andere betrokken partijen. Het nazorgplan bevat op zijn minst informatie over lichamelijke en psychosociale gevolgen van ziekte en behandeling, over de wenselijkheid en inrichting van de nazorg, het moment van heroverweging en over blijvende aandachtspunten.

Een herziening van het nazorgplan is nodig indien nieuwe gegevens bekend zijn over de (late) gevolgen van kanker en als zich nieuwe zorgvragen voordoen. Bijvoorbeeld het moment van heroverweging van de nazorg, een jaar na afronding van de primaire behandeling. Als vervolgens de nazorg wordt afgesloten, wordt aanvullende informatie in het nazorgplan opgenomen: mogelijk specifieke late gevolgen van de behandeling, signalen die aanleiding moeten zijn om een arts te raadplegen en de afspraken over de coördinatie en taakverdeling tussen hulpverleners.

Het standaard opnemen van nazorgplannen van patiënten in elektronische databases en dossiers biedt een goede mogelijkheid voor monitoring van zorgpatronen, evaluatie van kwaliteit en beleidsontwikkeling [Craig 2007].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Detectie nieuwe kankermanifestaties

Uitgangsvraag

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?

Aanbeveling

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 een wetenschappelijk onderzoek.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

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 van een behandeling op basis van klinische tekenen van recidief. Vroeg behandelde patiënten krijgen tevens meer chemotherapie.

Niveau 3: A2 Rustin 2010

Samenvatting literatuur

Inleiding

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

Frequentie

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

- Vierde en vijfde jaar: controle elke zes maanden.
- Meer dan vijf jaar: controle één keer per jaar.

Omdat patiënten die behandeld zijn met chemotherapie zeer frequent gecontroleerd zijn kan het psychisch moeilijk zijn om direct na het stoppen van de therapie drie maanden weg te blijven. Het is te overwegen deze patiënten de eerste keer na zes weken te controleren. De controle wordt in de regel alternerend plaats vinden bij de gynaecoloog en de medisch oncoloog. Daardoor wordt een zekere continuïteit geboden met een multidisciplinaire benadering. Er is geen reden HST (hormonale substitutie therapie) aan de patiënten te onthouden. Hier kan al na de primaire operatie mee gestart worden.

Literatuurbeschrijving

In de literatuur werden één recente 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 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. Hoewel er geen standaard tweedelijns behandeling was voorgeschreven in het studieprotocol, werd er geen significant verschil in tweedelijns behandeling tussen de twee groepen gevonden; 70% van de patiënten werd behandeld met een platinum bevattende chemotherapie, waarvan 1/3 met een taxane platinum combinatie.

De tijd tot derdelijns chemotherapie was korter voor de patiënten in de vroege arm, hoewel meer patiënten werden behandeld waren met tweedelijns chemotherapie (96% in de vroege arm vs. 88% in de late arm) en meer patiënten in de vroege arm ≥ 6 kuren kregen (vroege arm 64% vs. late arm 51%). 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, p<0,0001).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Evaluatie medisch handelen

Uitgangsvraag

Hoe kan de kwaliteit van de medische zorg rondom epitheliaal ovariumcarcinoom geëvalueerd worden?

Aanbeveling

De kwaliteit van de medische zorg kan geëvalueerd worden onder voorwaarden en met expliciete voorlichting en toestemming van de patiënt.

De effectiviteit en kwaliteit van de oncologische zorg kan samen met de wetenschappelijke verenigingen en andere betrokken partijen op systematische wijze geëvalueerd worden.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Het rapport van de Gezondheidsraad (2007) beschrijft dat de evaluatie van de medische zorg vaak wordt genoemd als doelstelling van nazorg. Deze doelstelling komt de individuele patiënt slechts indirect ten goede. De kwaliteit van de medische zorg kan geëvalueerd worden onder voorwaarden.

De richtlijn Herstel na kanker (2011) beveelt aan dat indien de nazorg benut wordt voor de evaluatie van het medisch handelen, dit enkel met expliciete voorlichting en informed consent van de patiënt kan gebeuren. Daarbij wordt voor de evaluatie van het medisch handelen een systematische aanpak aanbevolen. Effectiviteit en kwaliteit van de oncologische zorg kan systematisch geëvalueerd worden samen met de wetenschappelijke verenigingen, betrokken partijen en beschikbare databases. Indicatoren om de kwaliteit van kankerzorg te toetsen en te verbeteren dienen op landelijk niveau gemaakt te worden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Organisatie van nazorg

Uitgangsvraag

Hoe dient de organisatie van nazorg rondom epitheliaal ovariumcarcinoom plaats te vinden?

Aanbeveling

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.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Recidief

Uitgangsvraag

Welke behandeling is geïndiceerd bij een recidief ovariumcarcinoom?

Aanbeveling

De behandeling van recidief ovariumcarcinoom wordt besproken onder "Onderbouwing". Nadere details van cytoreductieve chirurgie wordt in een submodule besproken.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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 ≥ 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Cytoreductieve chirurgie

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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).

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.

Onderbouwing

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 1995 (1); Jin 2006 (2); Matsumoto 2006 (3); Bristow 1996 (4); Munkarah 2004 (5), Harter 2005 (6)

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 2006 (8), Eisenkop 1995 (9), Gronlund 2005 (10), Harter 2005 (6), Harter 2006 (7), Pfisterer 2005 (11), Zang 2000 (12)

Samenvatting literatuur

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 geïncludeerd.

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 1995 (1); Jin 2006 (2); Matsumoto 2006 (3)]. 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 1996 (4); Munkarah 2004 (5), Harter 2005 (6)] welke dus alleen zijn gebaseerd op bovengenoemde retrospectieve of prospectieve cohortstudies.

Alle artikelen zijn samengevat in de evidence tabellen. Tabel 2 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 toont per studie de significante parameters, verkregen op basis van een uiteindelijk multivariabele analyse. Alleen de studie van Harter (2006 (7)) 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%).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - 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
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - Munkarah AR, Coleman RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. Gynecol.Oncol 2004;95:273-280.
- 6 - 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.
- 7 - 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.
- 8 - 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
- 9 - Eisenkop Sm et al Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. A prospective study. Cancer. 1995 Nov 1;76(9):1606-14.
- 10 - 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.
- 11 - 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.
- 12 - 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.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Verpleegkundige en ondersteunende zorg

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van verpleegkundige en ondersteunende zorg bij epitheliaal ovariumcarcinoom?

Aanbeveling

Verpleegkundige en ondersteunende zorg wordt beschreven in "Onderbouwing".
Specifieke aspecten van de waarde van structurele begeleiding wordt behandeld in een submodule.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Waarde structurele begeleiding

Uitgangsvraag

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?

Aanbeveling

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.

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.

Onderbouwing

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 1995 (5), Arving 2007 (4), Uitterhoeve 2004 (6)

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 1995 (5)

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 vroege stadium van kanker als in de diagnostische fase.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep op basis van Arving 2007 (4), Devine 1995 (5), Uitterhoeve 2004 (6)

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 2007 (4), Devine 1995 (5), Uitterhoeve 2004 (6)

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 2001 (7)

Samenvatting literatuur

Inleiding

De diagnose kanker en de behandeling heeft niet alleen gevolgen voor het lichamelijke 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 2001 (1)]. 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 1998 (2)]. 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 1995 (3)]. 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 betroffen 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 (2007 (4)) deed een randomized controled 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 [1995 (5)] 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 [2001 (5)] beschrijft een randomized controled 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 slaapproblemen. Beperkingen van de studie: steekproef is klein, er is vooral gekeken naar de gevolgen voor de seksualiteit. De onderzoeker voerde de interventie uit.

Uitterhoeve [2004 (6)] 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Haes de JCJM et al.. Psychologische patientenzorg in de oncologie: Handboek voor de professional. Assen: Koninklijke Van Gorcom BV, 2001
- 2 - Edlinger M et al. Kwaliteit van leven in het Nationaal Kompas Volksgezondheid: Een ziektespecifieke benadering. Tijdschrift Voor Sociale Geneeskunde 1998; 76:211-219.
- 3 - Kornblith AB et al. Quality of Life of Women with Ovarian Cancer. Gynecologic Oncology 1995; 59:231-242.
- 4 - 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.
- 5 - 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
- 6 - 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.
- 7 - 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.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Communicatie en voorlichting

Uitgangsvraag

Waar dient de communicatie en voorlichting bij epitheliaal ovariumcarcinoom uit te bestaan?

Aanbeveling

Communicatie en voorlichting bij epitheliaal ovariumcarcinoom wordt besproken bij "Onderbouwing".

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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, vermoedheid 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Organisatie van zorg

Uitgangsvraag

- Leidt concentratie en/ of specialisatie tot verbeterde zorg bij de behandeling van patiënten met ovariumcarcinoom?
- Zijn operateur en locatie (aard ziekenhuis) medebepalend voor de prognose van een patiënt met een vroeg en/of gevorderd stadium ovariumcarcinoom?
- Zijn ervaring van medisch oncoloog en locatie (aard ziekenhuis) medebepalend in de prognose van een patiënt met ovariumcarcinoom?
- Leidt structureel regionaal overleg tot een verbeterde prognose voor de patiënt?

Aanbeveling

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.

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 wèl mogelijk mede van invloed kunnen zijn.

Onderbouwing

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 1997 (17), Tingulstad 2003 (1), Paulsen 2006 (10), Oberaigner 2006 (16), Vernooij 2008 (7)

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 1999 (9), Paulsen 2006 (10), Engelen 2006 (8), Chan 2007 (5)

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 2008 (17)

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

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Samenvatting literatuur

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 2003 (1)]. Er zijn twee systematic reviews gepubliceerd [Giede 2005 (2) en Vernooij 2007 (3)] 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 2002 (4), Chan 2007 (5), Earle 2006 (6)], 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 2008 (7) en Engelen 2006 (8)]. 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. Deze tonen 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 2006 (8) en Chan 2007 (5)]. In drie studies werd het positieve effect alleen gezien bij gevorderde ziekte [Junor 1999 (9), Carney 2002 (4) en Paulsen 2006 (10)]. In drie studies werd in alle subanalyses geen positief effect waargenomen [Shylasree 2006 (11), Vernooij 2008 (7); Grossi 2002 (12)]. Daarbij moet voor de studie van Grossi (2002 (12)) 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 2008 (7)] wel een significant verschil werd gevonden welk verschil dus niet bleek te zijn gerelateerd aan de erkenning als subspecialist. In een andere studie [Woodman 1997 (13)] werd geen significant verschil gevonden.

In Tabel 1 wordt het effect getoont 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.

Tabel 1. Effect van gynaecoloog op totale overleving

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 geincludeerd zijn in de multivariabele regressie analyse

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

In Tabel 2 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.

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

	IIb-IV	alle		idem	exacte HR niet gegeven, niet significant	leeftijd, stratificatie voor stadium	nee
Vernooij, 2008 (3)	alle	alle	1077	Tertiair centrum met gynaecologisch oncoloog		leeftijd, stadium	ja
Vernooij, 2008 (4)			1077	hoog volume ziekenhuis (>12 nieuwe patiënten/jaar)		leeftijd, stadium	
			1077	hoog volume oncologie afdeling		leeftijd, stadium	

Stadium= FIGO stadium

N=totale aantal

HR=hazard ratio

CI= confidence interval

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

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

In twee studie werd geen effect waargenomen indien gekeken werd naar volume [Stockton 2000 (14) en Elit 2002 (15)]. 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 2003 (1) en Paulsen 2006 (10)] en één studie waarbij alle stadia betrokken waren [Oberaigner 2006 (16), Vernooij 2008 (7)]. 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 2008 (7)].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

- 2 - [Giede KC, Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. Gynecol Oncol. 2005 Nov;99\(2\):447-61.](#)
- 3 - [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](#)
- 4 - [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.](#)
- 5 - [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.](#)
- 6 - [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.](#)
- 7 - [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.](#)
- 8 - [Engelen MJA, Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. Cancer. 2006 Feb 1;106\(3\):589-98.](#)
- 9 - [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.](#)
- 10 - [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.](#)
- 11 - [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.](#)
- 12 - [Grossi M, Ovarian cancer: patterns of care in Victoria during 1993-1995. Med J Aust. 2002 Jul 1;177\(1\):11-6.](#)
- 13 - [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.](#)
- 14 - [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.](#)
- 15 - [Elit L, Outcomes in surgery for ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2002 Dec;87\(3\):260-7.](#)
- 16 - [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.](#)
- 17 - [Wolfe CDA, Management and survival of ovarian cancer patients in south east England. Eur J Cancer. 1997 Oct;33\(11\):1835-40.](#)

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - TNM/FIGO classificatie

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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Epitheliaal Ovariumcarcinoom - Indicatoren

Aanleiding

De indicatorenset epitheliaal ovariumcarcinoomis 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 ovariumcarcinoomis 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	
• 1.	Aanwezigheid gynaecologisch oncoloog bij de operatie ovariumcarcinoom <ul style="list-style-type: none"> • a. Aanwezigheid bij stadiëringsoperatie • b. Aanwezigheid bij debulkingsoperatie
2	Compleetheid 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 incompleetheid stadiëringsoperatie bij ovariumcarcinoom patiënten
5	Compleetheid 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 nader beschreven in de bijlage. Rapportage over de uitkomsten van het evaluatieproject vindt u ook in een bijlage.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-12-2012

Laatst geautoriseerd : 05-12-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.