

Ovarium- en tubacarcinoom, nieuwe ontwikkelingen

INLEIDING

De incidentie van ovarium- en tubacarcinoom in Nederland bedraagt ongeveer 1400 per jaar en is het hoogst bij vrouwen boven de 50 jaar, die de menopauze gepasseerd zijn. Een huisarts in een normpraktijk zal ongeveer eens in de vijf jaar een nieuwe patiënte met een ovariumcarcinoom zien. De mortaliteit is aanzienlijk, per jaar overlijden ruim 1050 patiënten aan een ovarium- of tubacarcinoom; de vijfjaarsoverleving is 35-40% en de tienjaarsoverleving slechts ongeveer 28-30% (bron: <http://www.cijfersoverkanker.nl>). Dit lage percentage wordt voor een deel verklaard doordat nog altijd ruim 25% van de oudere patiënten met een gevorderd stadium geen behandeling wenst of krijgt. Dit maakt dat het ovariumcarcinoom bekend staat als de *silent killer*, vooral doordat de diagnose in 60-70% van de gevallen pas wordt gesteld als de tumor al in een vergevorderd stadium is (FIGO-stadium III of IV, zie [tabel 1]). Ovariumcarcinomen geven in een vroeg stadium nauwelijks specifieke klachten. In de maanden voorafgaand aan de diagnose kwamen patiënten vooral bij de huisarts met 'vage' klachten, zoals buikpijn, vaker plassen en een toegenomen buikomvang.¹

Tien procent van de ovariumcarcinomen is geassocieerd met een erfelijke factor. Er zijn twee erfelijke syndromen: een combinatie van erfelijk ovarium- en mammacarcinoom door een mutatie in de genen BRCA1 en BRCA2, en het lynchsyndroom dat ontstaat door mutaties in zogeheten *mismatch repair*-genen. In families met het lynchsyndroom komen vooral colon- en endometriumcarcinomen voor, maar ook niet-colorectale tumoren, waaronder het ovariumcarcinoom. Bij een mutatie in BRCA1 is het *lifetime*-risico op ovariumcarcinoom 30-60%, bij een mutatie in BRCA2 is dat 5-20% en bij het lynchsyndroom < 15%. De percentages variëren, afhankelijk van de specifieke genmutatie. In dit nascholingsartikel gaan wij in op de stand van zaken in de behandeling van het ovariumcarcinoom, en daarbij met name op de aandachtspunten voor de huisarts.

ETIOLOGIE

Er lijkt een relatie te bestaan tussen het aantal ovulaties in een leven en het risico op ovariumcarcinoom. Kinderloos zijn of een klein aantal bevallingen gehad hebben geeft een grotere kans, het gebruik van ovulatieremmers (orale anticonceptie) of meerdere zwangerschappen verlagen de kans. Lange tijd vermoedde men dat de ovulatie het ovariumepitheel enigszins beschadigt en dat de daardoor ontstane DNA-schade uiteindelijk leidt tot maligne ontaarding. De voorbije vijf jaar lijkt er verandering te komen in dit dogma,² ten gunste van een dualistisch model dat laaggradige en hooggradige tumoren aan verschillende ontstaanswijzen toeschrijft. De laaggradige of type-I-tumoren zouden hun oorsprong vinden in een maligne ontaarding van goedaardige ovariële cystes (cystadenomen of endometriose), de hooggradige type-II-tumoren zouden ontstaan uit maligne ontaarding van tuba-epitheel. Dit is ook de reden waarom men bij patiënten met een erfelijke afwijking zowel het ovarium als de tuba preventief verwijdert.

Samenvatting

Kruitwagen RFP, Van Gorp T. Ovarium- en tubacarcinoom, nieuwe ontwikkelingen. *Huisarts Wet* 2012;55(10):460-3.

In Nederland krijgen ieder jaar ongeveer 1400 vrouwen, van wie de meeste in de menopauze, de diagnose ovarium- of tubacarcinoom. De gemiddelde huisarts zal ongeveer eens in de vijf jaar een nieuwe patiënte op het spreekuur krijgen. Het ovariumcarcinoom staat bekend als *silent killer*: het wordt veelal pas in een vergevorderd stadium ontdekt en driekwart overlijdt aan de gevolgen van de ziekte. Voor de huisarts is het zaak alert te zijn op postmenopauzale vrouwen met 'vage' klachten zoals buikpijn en een toegenomen buikomvang. De behandeling bestaat uit chirurgische verwijdering van de tumor met aanvullend complete stadiëring indien bij inspectie en palpatie geen metastasen worden ontdekt. Bij gevorderde stadia worden zo mogelijk alle tumorlokalisaties en eventuele uitzaaiingen in de buikholte verwijderd (debulking), gevolgd door chemotherapie. De rol van de huisarts omvat, naast zo vroeg mogelijke signalering, vooral de behandeling en begeleiding van eventuele gevolgen van de chirurgie en/of chemotherapie, en in veel gevallen onvermijdelijk ook de palliatieve begeleiding.

De kern

- Het ovarium- of tubacarcinoom staat bekend als *silent killer*, aangezien de tumor veelal pas in een vergevorderd stadium wordt ontdekt. De mortaliteit ligt rond de 75%.
- Vroegtijdige opsporing is belangrijk, maar lastig: in het algemeen gaat het om vrouwen in de menopauze met aanhoudende, vage buikklachten en/of toename van de buikomvang.
- De standaardbehandeling is operatieve verwijdering van de tumor en eventuele uitzaaiingen in de buikholte (debulking), bij tumoren in een gevorderd stadium gevolgd door chemotherapie.
- Nieuwe behandelingen, zoals angiogeneseremmers en intra-peritoneale chemotherapie, zijn voorlopig nog matig effectief of hebben ernstige bijwerkingen.
- Vroegtijdige opsporing van recidieven bij patiënten die al eerder chemotherapie hebben ondergaan, is niet per se levensverlengend.

DIAGNOSE

Bij een groot aantal patiënten met een gevorderd ovariumcarcinoom wordt de waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld op basis van het klinische beeld: forse toename van de buikomvang door ascites en uitgebreide intraperitoneale metastasering. Om zekerheid te krijgen is histologisch onderzoek nodig. Een primair gastro-intestinaal carcinoom staat hoog in de differentiaaldiagnose en immunohistochemische kleuringen zijn een welkome aanvulling op de diagnostiek. Bij een uitgebreid gemetastaseerd carcinoom kan vaak zonder problemen een echogeleid punctiebiopt uit het omentum worden genomen, omdat het omentum vaak is veranderd in een tumorplaat (*omental cake*). Bij een ovariumcarcinoom is voornamelijk het serum-CA125 verhoogd, bij intestinale tumoren het serum-CEA.

De diagnose is problematischer bij patiënten met een complexe ovariumcyste zonder duidelijke metastatische ingroeiingen of ascites. Punctie van een dergelijke cyste is gecontra-indiceerd omdat daarbij lekkage en dus intra-abdominale verspreiding kan optreden. Toch is het wel van belang om een maligniteit zo mogelijk al vóór, maar in ieder geval tijdens de operatie uit te sluiten dan wel aan te tonen. De uitslag van die bepaling bepaalt namelijk de aard van de chirurgische ingreep: bij een benigne aandoening volstaat een adnexectomie – zo mogelijk laparoscopisch – maar bij een maligne aandoening moet een complete tumorstadiëring worden verricht inclusief lymfekliersampling. Op dit moment gebruikt men in Nederland de Risk of Malignancy Index (RMI) om een inschatting te maken van het risico op een maligne aandoening aan de hand van echoscopie, menopauzestatus en serum-CA125 [figuur].³⁻⁵ Deze inschatting is belangrijk omdat men er bij het plannen van de operatie rekening mee moet houden dat niet iedere gynaecoloog in Nederland ervaring heeft met het verwijderen van lymfeklieren bij een ovariumcarcinoom. De meeste regionale samenwerkingsverbanden hebben dan ook afspraken gemaakt om bij het vermoeden van een ovariumcarcinoom een gynaecologisch oncoloog te vragen deel te nemen aan de operatieve ingreep. De sensitiviteit van de RMI voor de diagnose ovariumcarcinoom (bij een afkapwaarde van 200) is 85-90%. Omdat ovariumcarcinomen binnen de groep patiënten met ovariumpathologie een prevalentie van 15-20% hebben, is de positief voorspellende waarde van de RMI slechts 60%. In 40% van de gevallen is de RMI dus fout-positief en wordt de gynaecologisch oncoloog ten onrechte uitgenodigd, maar de overige 60% bespaart men wel een tweede ingreep om de stadiëring te completeren.

BEHANDELING

De behandeling (chirurgie en/of chemotherapie) van het ovarium- of tubacarcinoom is afhankelijk van het stadium. [Tabel 1] geeft een samenvatting van de internationaal gebruikte FIGO-stadiëring, [tabel 2] geeft een beknopte samenvatting van de behandeling. Een van de redenen dat een complete stadiëringsoperatie altijd vereist is bij een vermoeden van ovariumcarcinoom, is dat patiënten met een vroeg stadium in de

Figuur Risk of Malignancy Index (RMI). In de literatuur zijn drie verschillende rekenformules beschreven (RMI 1, 2, en 3), die alle min of meer even accuraat zijn

	RMI				RMI		
	1	2	3		1	2	3
echocriteria (U)				menopauzestatus (M)			
- multiloculair	1			- premenopauzaal	1	1	1
- echodense partijen	1			- postmenopauzaal	3	4	3
- bilateraal	1						
- ascites	1			serum-CA125 (E/ml)			...
- intra-abdominale meta's	1						
totaal	...						
score 0	0	1	1	RMI = U × M × CA125			
1	1	1	1				
≥ 2	3	4	3				

meeste gevallen geen adjuvante chemotherapie hoeven te ondergaan. Zijn er echter andere risicofactoren in het spel, zoals maligne cellen in buikvocht of een slechte differentiatiegraad van de tumor, dan lopen de meningen uiteen: sommige centra adviseren dan toch adjuvante chemotherapie. De vijfjaarsoverleving van ovariumcarcinoom in FIGO-stadium I of IIA is 80-95% (bron: <http://www.oncoline.nl>).

Bij een gevorderd ovariumcarcinoom bestaat de behandeling uit een combinatie van chirurgie en chemotherapie. Met deze behandeling bedraagt de vijfjaarsoverleving 30-65%. Tot voor kort ondernam men in principe altijd eerst een poging tot *complete debulking* (macroscopisch geen tumorresten meer zichtbaar na de ingreep) alvorens te starten met chemotherapie. Hoewel het nooit is uitgezocht in prospectief onderzoek, gaven de talrijke retrospectieve onderzoeken toch overtuigend genoeg aan dat met deze zogeheten primaire debulking de overleving significant verbetert.⁶

NIEUWE BEHANDELINGSMOGELIJKHEDEN

Recent zijn de resultaten bekend geworden van een internationaal prospectief onderzoek waarbij patiënten werden gerandomiseerd tussen enerzijds primaire debulking en anderzijds

Abstract

Kruitwagen RFPM, Van Gorp T. Ovarian and fallopian tube cancer, new developments. Huisarts Wet 2012;55(10):460-3.

In the Netherlands, about 1400 women, mainly menopausal women, are annually diagnosed with ovarian or fallopian tube cancer. The average general practitioner will see a new patient with ovarian or tubal cancer about once every 5 years. Ovarian cancer is known as a silent killer because it is often detected in an advanced stage, and three-quarters of patients die of the consequences of the disease. Treatment consists of surgical extraction of the tumour followed by a complete staging procedure if no metastases are discovered. In macroscopical advanced stages, resection of all intra-abdominal tumour locations and metastases is performed, followed by chemotherapy. General practitioners should be alert to vague symptoms, such as abdominal pain, and increased abdominal size and girth, reported by postmenopausal women. The role of the general practitioner is to detect the disease as early as possible and to treat possible consequences of surgery or chemotherapy, and in many inevitable cases provide the palliative care.

Tabel 1 FIGO-stadiëring van het ovarium- of tubacarcinoom

FIGO*	Beschrijving	Indeling
I	beperkt tot ovaria	laag stadium
II	beperkt tot uitbreiding naar tuba/uterus (IIa) bekken uitbreiding naar rest van bekken (IIb)	hoog stadium
III	uitbreiding buiten het bekken of naar lymfeklieren	
IV	uitbreiding buiten de buikholte en/of parenchymateuze levermetastasen	

FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique.

start met een zogeheten 'inductiechemotherapie' met na drie kuren een 'interventiedebulking'.⁷ De overleving bleek in beide groepen gelijk, maar het aantal complicaties ten gevolge van de ingreep was minder in de groep die een interventiedebulking onderging. Sindsdien neemt het aantal patiënten dat start met inductiechemotherapie sterk toe. De beleidslijn is vooralsnog dat primaire debulking, indien haalbaar, de voorkeur verdient boven inductiechemotherapie. Het probleem is dat de haalbaarheid van complete debulking vóór de operatie lang niet altijd goed in te schatten is. Daarom is recentelijk het LapOvCa-onderzoek gestart naar de vraag of een aanvullende diagnostische laparoscopie na de standaarddiagnostiek de uitkomst beter kan voorspellen dan de standaarddiagnostiek alleen.⁸ Met een betere selectie van patiënten voor primaire debulking zouden er minder onnodige laparotomieën hoeven te worden uitgevoerd.

Een andere nieuwe ontwikkeling is intraperitoneale chemotherapie, al dan niet gecombineerd met hyperthermie. Enkele onderzoeken bij patiënten in goede conditie en zonder leeftijdsbeperking hebben onafhankelijk van elkaar aangetoond dat intraperitoneale chemotherapie de overleving significant kan verlengen.⁹⁻¹¹ Wel is in het eerste jaar na deze behandeling de morbiditeit duidelijk toegenomen en de kwaliteit van leven verminderd, en mede daarom wordt zij nog slechts op beperkte schaal toegepast in Nederland.

De huidige standaardchemotherapie bestaat sinds 1996 uit een combinatie van carboplatine en paclitaxel, in totaal zes kuren met telkens een interval van drie weken. Op de wat langere termijn zal men naar verwachting ook bij het ovariumcarcinoom aangrijpingspunten vinden voor 'targeted therapy' die specifieke tumorprocessen belemmert. Het gaat dan bijvoorbeeld om angiogeneseremmers zoals bevacizumab, een monoklonaal antilichaam tegen de vasculaire-endothelcel-

groefactor (VEGF). Recentelijk heeft een prospectief onderzoek laten zien dat dit middel, toegevoegd aan het standaard chemotherapieschema, de mediane progressievrije overleving verlengt met twee tot vier maanden.^{12,13} De totale overleving bleef echter gelijk.

FOLLOW-UP

De follow-up van patiënten met een ovariumcarcinoom is in handen van de specialist. Zij verschilt naargelang de stadiëring. Bij patiënten die chemotherapie hadden ondergaan wegens een gevorderd ovariumcarcinoom bestond de routinecontrole tot voor kort uit anamnese, lichamelijk onderzoek en bepaling van het serum-CA125. Een recent prospectief onderzoek heeft echter laten zien dat vroegtijdige herkenning van een zich ontwikkelend recidief de levensduur van deze groep patiënten uiteindelijk niet verlengt. Het leidt er alleen maar toe dat de patiënt eerder start met hernieuwde (chemo)therapieën, waardoor de kwaliteit van leven slechter is dan strikt noodzakelijk.¹⁴ Daarom voert men de CA125-bepaling bij deze patiënten niet meer standaard uit. Bij patiënten met een vroeg stadium ovariumcarcinoom, die nog geen chemotherapie hebben gehad, lijkt het wel zinvol recidieven vroegtijdig te herkennen, zeker wanneer preoperatief de CA125-waarde al verhoogd was, en voert men de CA125-bepaling daarom wel standaard uit.

RECIDIEF

De behandeling van een recidief ovariumcarcinoom bestaat voornamelijk uit chemotherapie. Bij een laattijdig recidief (tijdsinterval meer dan zes maanden na het stoppen van de initiële chemotherapie) zal men op de eerste plaats kiezen voor een hernieuwde chemotherapie met paclitaxel en carboplatine. Op dit ogenblik staat echter ook hernieuwde (secundaire) chirurgie volop in de belangstelling. In een aantal retrospectieve cohortonderzoeken is gebleken dat de mediane overleving van geselecteerde patiënten verlengd kan worden van 15 à 18 maanden bij alleen chemotherapie, tot ruim 30 maanden bij de combinatie van chirurgie met aansluitend chemotherapie.¹⁵ Deze retrospectieve gegevens zijn echter nog te weinig bewijs voor de toegevoegde waarde van deze secundaire chirurgie naast paclitaxel-carboplatine.¹⁶ De Dutch Gynaecology Oncology Group (DGOG) is daarom een gerandomiseerd onderzoek gestart.

Als zich binnen zes maanden na de initiële behandeling een

Tabel 2 Beknopt overzicht van de behandeling van het ovariumcarcinoom

Stadium	Initiële behandeling	Vervolgbehandeling	Nog geen consensus
FIGO I-IIA	chirurgische (complete) stadiëring	-	adjuvante chemotherapie bij risicofactoren (zoals slechte differentiatie)
FIGO IIB-IV	chirurgische debulking (primair of na drie kuren chemotherapie)	chemotherapie: zes kuren paclitaxel-carboplatine	<ul style="list-style-type: none"> ■ intraperitoneale chemotherapie, al dan niet gecombineerd met hyperthermie (HIPEC) ■ targeted therapie
Recidief binnen zes maanden na initiële behandeling		tweedelijnschemotherapie, bijvoorbeeld liposomaal doxorubicine	-
Recidief langer dan zes maanden na initiële behandeling		opnieuw chemotherapie met paclitaxel-carboplatine	opnieuw een chirurgische debulking

Tabel 3 Aandachtspunten bij patiënten met ovariumcarcinoom

Fase van de ziekte	Aandachtspunt
Diagnostiek	alert zijn bij postmenopauzale vrouwen met aanhoudende buikklachten
Behandeling – chirurgie	
wondinfectie	overleg met de gynaecoloog
postoperatieve pijn	paracetamol 4 dd 1000 mg, bij koorts overleg met de gynaecoloog
wonddehiscentie	overleg met de gynaecoloog
splenectomie	vaccinaties en antibiotica bij koorts in verband met verhoogd risico op infectie en sepsis
Behandeling – chemotherapie	
koorts > 38,5 C	direct contact met de medisch oncoloog, cave neutropenie
kaalheid	informatie over pruiken via oncologieverpleegkundige
tintelingen	geen behandeling mogelijk, eventueel dosisreductie
misselijkheid en braken	anti-emetica volgens vast schema (bijvoorbeeld metoclopramide 4 dd 10mg)
moeheid	adviseer patiënte zo actief mogelijk te blijven
Palliatieve fase	
ascites	ontlastende punctie in overleg met gynaecoloog/medisch oncoloog of palliatief consulent

recidief voordoet of als er tumorprogressie optreedt tijdens de behandeling, dan is het ovariumcarcinoom platinaresistent en zal men overschakelen op andere chemotherapeutica, zoals liposomaal doxorubicine.¹⁷

AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

De diagnose ovariumcarcinoom begint bij de huisarts. Het is echter niet gemakkelijk een tuba- of ovariumcarcinoom vroegtijdig op het spoor te komen, want in een vroeg stadium zijn er vaak geen of slechts specifieke klachten. De huisarts moet alert zijn bij postmenopauzale vrouwen die naar het spreekuur komen met aanhoudende vage buikklachten zoals pijn in de onderbuik, vaker plassen en een toegenomen buikomvang. De enige manier om de vroegdiagnostiek van ovariumcarcinoom te verbeteren lijkt laagdrempelig overgaan tot aanvullend onderzoek (abdominale of vaginale echo).

De behandeling van ovariumcarcinoom is in handen van de gynaecoloog en medisch oncoloog. De huisarts kan te maken krijgen met patiënten die bijwerkingen van de chemotherapie of complicaties van de operatie ondervinden. [Tabel 3] geeft een overzicht van de aandachtspunten die hierbij van belang zijn.

Driekwart van de vrouwen met een tuba- of ovariumcarcinoom overlijdt aan de gevolgen van gemetastaseerde ziekte. In de terminale fase geven intra-abdominale tumoren en ascites vaak klachten zoals verstoorde darmassage, kortademigheid en conditieverlies. Palliatieve ascitespuncties kunnen deze klachten soms tijdelijk verlichten. Waar en door wie deze puncties worden uitgevoerd, hangt af van regionale afspraken: in het ziekenhuis door de behandelend specialist of in de thuissituatie door een palliatief consulent. ■

Dit nascholingsartikel is een aflevering in de serie 'Oncologie'.

LITERATUUR

- Hamilton W, Peters TJ, Bankhead C, Sharp D. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ* 2009;339:b2998.
- Kurman RJ, Shih I. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer: Shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011;42:918-31.
- Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:922-9.
- Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:826-31.
- Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Nustad K, Onsrud M. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999;93:448-52.
- Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115:1234-44.
- 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;363:943-53.
- Rutten MJ, Gaarenstroom KN, Van Gorp T, Van Meurs HS, Arts HJ, Bossuyt PM, et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients (LapOvCa-trial): A multicentre randomized controlled study. *BMC Cancer* 2012;12:31.
- Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43.
- Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950-5.
- Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, 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;19:1001-7.
- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484-96.
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473-83.
- Rustin GJ, Van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): A randomised trial. *Lancet* 2010;376:1155-63.
- Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009;112:265-74.
- Galaal K, Naik R, Bristow RE, Patel A, Bryant A, Dickinson HO. Cytoreductive surgery plus chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 6. Art. No.: CD007822.
- Boven E, Ossenkoppelaar GJ. Targeted therapieën tegen kanker. *Huisarts Wet* 2011;54:266-71.