

ter autorisatie

Concept Module palliatieve behandeling

behorende bij
Richtlijn endometriumcarcinoom
januari 2025

Houder: NVOG
Datum: januari 2025

Auteurs

M. Jalving, internist-oncoloog, UMC Groningen

C.D.de Kroon, gynaecoloog-oncoloog, LUMC, Leiden

Richtlijn(modules)

Document met aanbevelingen, ter ondersteuning van zorgprofessionals en zorggebruikers, gericht op het verbeteren van de kwaliteit van zorg, berustend op systematische samenvattingen van wetenschappelijk onderzoek en afwegingen van de voor- en nadelen van de verschillende zorgopties, aangevuld met expertise en ervaringen van zorgprofessionals en zorggebruikers.

NVOG

Postbus 20075

3502 LB Utrecht

<http://www.nvog.nl>

E-mail: kwaliteit@nvog.nl

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders, standpunten, richtlijn(modules) etc., alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders, standpunten of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: kwaliteit@nvog.nl).

Opdrachtgever

© 2025 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Leeswijzer:

Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar ‘tabbladen’ zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de ‘bijlagen’ aan het einde van de hoofdttekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (i.p.v. hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van immuuntherapie voor vrouwen met een recidief endometriumcarcinoom na respons op platinum bevattende chemotherapie?

Inleiding

De effectiviteit van immuuntherapie wordt bij steeds meer tumortypen, al dan niet na progressie op standaard chemotherapie, aangetoond. Bij endometriumcarcinoom lijkt vooral checkpoint inhibitie bij de mismatch repair deficiënte tumoren (MMRd tumoren) veel belovend en wellicht effectiever dan 2^e lijns chemotherapie. In deze module van de richtlijn voor de behandeling van endometriumcarcinoom wordt de waarde van immuuntherapie in vergelijking met opnieuw chemotherapie voor vrouwen met progressie van endometriumcarcinoom na standaard (platinum bevattende) chemotherapie beschreven.

Zoeken en selecteren

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

P: patiënt met endometriumcarcinoom na in elk geval 1^e lijns platinum bevattende chemotherapie.

I: immuuntherapie

C: chemotherapie

O: ziektevrije overleving, overleving, toxiciteit

Relevante uitkomstmaten

Ziektevrije overleving (kritisch), overleving (belangrijk) en toxiciteit (belangrijk).

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

Ziektevrije overleving en totale overleving

De werkgroep gebruikte de in de studies gebruikte definitie en hanteerde de Paskwil criteria (2023) voor relevantie (Paskwil 2023).

Toxiciteit

De werkgroep definieerde een significant verschil in graad 3 toxiciteit of hoger als relevant.

Zoeken en selecteren (Methode)

Er is breed gezocht in de bekende databases (Cochrane Library, Pubmed). De zoekstrategie werd aangepast aan de betreffende database. In onderstaande verantwoording staat de zoekstrategie zoals die is gebruikt voor Pubmed. De search werd verricht op 23 (PubMed) en 25 (Cochrane Library) november 2022.

De titels en abstracts zijn door 2 personen onafhankelijk van elkaar beoordeeld. Er werden 584 papers gevonden in Pubmed en 108 trials (geen reviews) in de Cochrane Library. Na

screening van titel en abstract is er 1 studie (1 RCT) geselecteerd en opgenomen in de literatuuranalyse. Omdat er anders dan deze 2 studies geen papers zijn gelezen, is er geen exclusietabel opgesteld. De enige andere 2 RCT's die werden gevonden in de search zijn op basis van titel en abstract niet geselecteerd omdat dit een dubbelpublicatie (Japanse inclusie) betrof met de studie van Makker (Yonemori 2022) of er in de controle arm ook immuuntherapie werd gebruikt (Lhereux 2022).

Resultaten

Er is 1 onderzoek opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencietabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabel.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er werd 1 RCT gevonden die voldeed aan de PICO: de Keynote 775 (Makker 2022). In de Keynote-775 zijn 827 patiënten met progressie van endometriumcarcinoom die tenminste 1 lijn met platinum bevattende chemotherapie hadden gehad 1:1 gerandomiseerd (levatinib 1dd 20mg) + pembrolizumab 200mg elke 3^e week) versus chemotherapie naar keus van behandelend oncoloog (doxorubicine 60mg/m² elke 3^e week of paclitaxel 80mg/m² elke week met elke 4^e week pauzeweek). Er is primair gestratificeerd voor MMR status (Makker 2022).

Resultaten

Ziektevrije overleving

Uit de studie van Makker blijkt dat de ziektevrije overleving na immuuntherapie significant langer is dan na 2^e lijns chemotherapie voor zowel de gehele populatie (7,2 vs 3,8 mnd, HR 0,56; 95% BI 0,47-0,66) als de MMRp populatie (6,6 vs 3,8 mnd, HR 0,60, 95% BI 0,50-0,72). Het effect was het grootst in de MMRd groep (HR 0,38, 95% BI 0,23-0,57) (Makker 2022).

Overall survival (OS)

In de studie van Makker is de OS voor de patiënten met MMRp significant beter in de immuuntherapiegroep (17 mnd vs 12 mnd, HR 0,68, 95% BI 0,56-0,84). Ook voor de gehele populatie is de OS significant beter (18,3 vs 11,4 mnd, HR 0,62, 95% BI 0,51-0,75). De winst is het grootst voor de patiënten met MMRd (HR 0,37, 95% CI 0,22-0,62) (Makker 2022).

Toxiciteit

In de Keynote-775 is er iets meer graad 3 toxiciteit in de immuuntherapie arm (88,9% vs 72,7%). Er is geen verschil in kwaliteit van leven na 12 weken (QLQ-C30 beschikbaar van 80% van de patiënten in de immuuntherapie groep en 62% in de chemotherapie groep) (Makker 2022).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor algehele overleving, ziektevrije overleving en toxiciteit werd 1 niveau afgeschaald (van hoog naar matig) vanwege imprecisie omdat er maar 1 studie is.

Conclusies

GRADE redelijk	Behandeling met immuuntherapie (levatinib + pembrolizumab) van vrouwen met progressie van endometriumcarcinoom na tenminste 1 lijn platinum bevattende chemotherapie leidt tot een langere ziektevrije overleving in vergelijking met behandeling met 2^e lijns chemotherapie (HR 0,56, 95% BI 0,47-0,66). <i>Bron: Makker, 2022</i>
GRADE redelijk	Behandeling met immuuntherapie (levatinib + pembrolizumab) van vrouwen met progressie van endometriumcarcinoom na tenminste 1 lijn platinum bevattende chemotherapie leidt tot een langere algehele overleving in vergelijking met behandeling met 2^e lijns chemotherapie (HR 0,62, 95% BI 0,51-0,75). <i>Bron: Makker, 2022</i>
GRADE redelijk	Behandeling met immuuntherapie (levatinib + pembrolizumab) van vrouwen met progressie van endometriumcarcinoom na tenminste 1 lijn platinum bevattende chemotherapie leidt tot significant meer graad 3 of meer toxiciteit in vergelijking met behandeling met 2^e lijns chemotherapie (88,9% vs 72,7%, $p < 0,01$). <i>Bron: Makker, 2022</i>

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Overwegingen

Er zijn 2 RCT's beschikbaar waarin de effectiviteit van immuuntherapie (checkpoint inhibitors) wordt onderzocht bij patiënten met een recidief endometriumcarcinoom. Helaas zijn de studies onvergelykbaar wat betreft interventie (pembrolizumab + lenvatinib en cabozantinib + nivolumab in respectievelijk de Keynote-775 en Lheureux) en controle arm (chemotherapie in de Keynote-775 en nivolumab monotherapie in de studie van Lheureux). Er is dus ook maar 1 studie die aan de PICO voldeed (Makker 2022). Dit betekent dat de vraag in de spreekkamer (is deze patiënt beter af met immuuntherapie, 2^e lijns chemotherapie of hormoontherapie) nog steeds moeilijk te beantwoorden is.

(in de studie van Lhereux werden 59 patiënten met een recidief endometriumcarcinoom 2:1 gerandomiseerd (cabozantinib 1dd 40 mg + nivolumab 240 mg elke 2^e week vs nivolumab 240 mg elke 2^e week). Patiënten moesten tenminste 1 lijn platinum bevattende chemotherapie hebben gehad, alle histologische subtypes waren eligible. Uit de studie van Lheureux blijkt dat de ziektevrije overleving na de combinatie van nivolumab met cabozantinib langer is dan na nivolumab alleen (5,3 vs 1,9 mnd, $p = 0.09$) (Lheureux 2022)).

Een paar zaken komt wel duidelijk naar voren uit de beide studies en de andere studies met

checkpoint inhibitors bij andere tumortypen. Ten eerste is de respons op checkpoint inhibitie bij patiënten met een MMR deficiënte tumor vele malen beter dan bij patiënten met een MMR proficiënte tumor (Makker 2022, Chao 2021). Daarom lijkt het logisch gedifferentieerde aanbevelingen te formuleren afhankelijk van MMR status, temeer omdat de MMR status veelal bekend is en anders eenvoudig is te bepalen. Daarnaast is niet zeker of de respons substantieel wordt verbeterd door het toevoegen van een thyrokinase remmer (zoals lenvatinib en cabozantinib). De thyrokinase remmer lijkt vooral van voordeel te zijn voor patiënten met een MMR proficiënte tumor aangezien monotherapie met een checkpoint inhibitor relatief weinig effectief is bij deze tumoren (Marabelle 2020, Hodges 2017). De registratie van zowel pembrolizumab als nivolumab voor endometriumcarcinoom is echter gekoppeld aan de respectievelijke thyrosinekinaseremmer zodat monotherapie voorschrijven in de praktijk ingewikkeld is.

Hoewel er in beide RCT's een significant verschil werd gezien tussen de combinatie behandelingen en de controle behandelingen, is het goed te bedenken dat de absolute winst in progressievrije overleving relatief beperkt is, zeker in de patiënten met een MMRp tumor (mediaan 2,8 mnd en 3,4 mnd in respectievelijk Makker en Lheureux). Dit is vergelijkbaar met bijvoorbeeld de mediane progressievrije overleving die wordt gerapporteerd van hoog- en laag-gedoseerde medroxyprogesteron in patiënten met een vergelijkbare voorbehandeling (Thigpin 1999). Dit is expliciet anders voor patiënten met een MM Rd tumor waarbij de mediane progressievrije overleving met pembrolizumab nog niet werd bereikt in de studie van Makker (mediaan follow-up 12 maanden).

Pembrolizumab is beschikbaar in Nederland en er is voldoende expertise bij andere tumortypen.

In beide RCT's wordt aanzienlijke toxiciteit gerapporteerd van de combinatiebehandelingen in vergelijking met de controle armen. Aangezien vrouwen met een recidief endometriumcarcinoom na tenminste 1 lijn chemotherapie bijna zonder uitzondering kwetsbaar zijn, is het belangrijk de gevolgen van de behandeling met betrekking tot bijvoorbeeld zelfredzaamheid mee te wegen in de overwegingen.

Behandeling met immuuntherapie is vooralsnog duur. Hoewel er geen goede kosteneffectiviteitsstudies zijn verricht waarin immuuntherapie, chemotherapie en hormoontherapie zijn vergeleken, ligt het voor de hand dat de kosten per gewonnen maand voor immuuntherapie verreweg het hoogst zullen zijn.

Meer recent is er ook een RCT gepubliceerd waarin immuuntherapie al wordt gegeven als onderdeel van de 1^e lijns behandeling van vrouwen met lokaal uitgebreid of gemetastaseerd endometriumcarcinoom (Eskander 2023). De conclusies en aanbevelingen in deze module hebben betrekking op patiënten die in de 1^e lijn geen immuuntherapie hebben gehad.

Aanbevelingen: wat is de waarde van immuuntherapie voor vrouwen met een recidief endometriumcarcinoom na respons op platinum bevattende chemotherapie?

Adviseer vrouwen met progressie/recidief van MMR deficiënt endometriumcarcinoom na 1^e lijns platinum bevattende chemotherapie een behandeling met een immuuntherapie (checkpoint inhibitor in combinatie met een thyrosine kinaseremmer).

Bespreek met vrouwen met progressie/recidief MMR proficiënt endometriumcarcinoom na 1^e lijns platinum bevattende chemotherapie, indien er een sterke behandelwens is en beperkte kwetsbaarheid, de mogelijkheid van behandeling met immuuntherapie (checkpoint inhibitor in combinatie met een thyrosine kinaseremmer) maar dat de (ziekevrije) overlevingswinst beperkt is en de behandeling significante bijwerkingen veroorzaakt.

106 **Kennislacunes**

107

108 Het is onzeker of voor vrouwen met een MMRp recidief endometriumcarcinoom behandeling
109 met immuuntherapie een voordeel is in vergelijking met hormoonbehandeling.

110

111

112

Literatuur

- Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J et al Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. JAMA Oncol. 2021 Jun 1;7(6):895-902
- Eskander RN, Sill MW, Beffa, et al Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2023 Jun 8;388(23):2159-2170. doi: 10.1056/NEJMoa2302312
- Hodges TR, Ott M, Xiu J, et al Mutational burden, immune checkpoint expression, and mismatch repair in glioma: implications for immune checkpoint immunotherapy. Neuro Oncol. 2017 Aug 1;19(8):1047-1057.
- Lheureux S, Matei DE, Konstantinopoulos PA et al Translational randomized phase II trial of cabozantinib in combination with nivolumab in advanced, recurrent, or metastatic endometrial cancer. J Immunother Cancer. 2022 Mar;10(3):e004233. doi: 10.1136/jitc-2021-004233
- Makker V, Colombo N, Casado Herráez A et al Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2022 Feb 3;386(5):437-448
- Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105.
- Paskwil criteria 2023: <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>
- Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD et al Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol. 1999 Jun;17(6):1736-44

Evidencetabel

Uitgangsvraag: waarde van immuuntherapie voor vrouwen met recidief of uitgebreid endometriumcarcinoom na tenminste 1 lijn platinum bevattende chemotherapie

Studie referentie	Methoden	Inclusie criteria	N (evalueerbaar)	Standaard arm	Interventie arm	uitkomsten
Makker (2022) Keynote-775	RCT (1:1), stratificatie op basis van MMR status,, ECOG en regio.	Ouder dan 18 jaar, ECOG 0-1, endometriumcarcinoom (alle subtypen), progressie na 1 lijn platinum bevattende chemotherapie, tenminste 1 meetbare afwijking volgens RECIST 1.1, biopt beschikbaar voor MMR bepaling	411 (346 MMRp) vs 416 (351 MMRp).	Chemotherapie naar inzicht behandelaar met doxorubicine 60 mg/m ² iv elke 3 week of paclitaxel 80 mg/m ² iv elke week gedurende 3 week met dan week pauze))	Lenvatibib 1dd20 mg per os en pembrolizumab 200 mg iv elke 3 week.	PFS 7,2 vs 3,8 mnd, HR 0,56, p < 0,01. OS 18,3 vs 11,4 mnd, HR 0,62, p<0,001. PFS MMRp 6,6 vs 3,8 mnd, HR 0,60, p<0,001 OS MMRp 17,4 vs 12,0 mnd, HR 0,68, p< 0,001) Graad 3 of hoger toxiciteit 88,9% vs 72,7%. Graad 5 toxiciteit 5,9% vs 4,7%. 33% vs 8% staken van trialmedicatie.

Risk of bias table

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Makker (2022) Keynote-775	Online, interactive response technology system.	Unlikely	Open-label	Open-label	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

1. Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.

2. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.

3. Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.

4. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.

5. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear

6. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

Exclusietabel

Niet van toepassing

ter autorisatie

Zoekverantwoording

Zoekstrategie 'Immuuntherapie bij recidief' Pubmed 23Nov 22

#1	Endometriumcarcinoom	60874
#2	Immuuntherapie	1634061
#3	Uitkomst	3701467
#4	RCT	4196555
#5	Publicatie datum	15747022
#6	Taal	31085410
#7	Animals not human	5065010
#8	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6) NOT #7	584

Zoekterm voor recidief verwijderd omdat belangrijke trial dan niet opkomt.

COMPLEET

(((((Endometrial neoplasms[mesh] OR non endometrioid[tiab] OR NEEC[tiab] OR ((Endometrium[mesh] OR endometri*[tiab]) AND (neoplasms[mesh] OR neoplasm*[tiab] OR cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR malignan*[tiab]))) AND (Drug therapy[mesh] OR immunotherapy[tiab] OR immunotherapies[tiab] OR immuno therapy[tiab] OR immuno therapies[tiab] OR targeted therapy[tiab] OR targeted therapies[tiab] OR checkpoint inhibitor*[tiab])) AND (Patient outcome*[tiab] OR Clinical outcome*[tiab] OR Care outcome*[tiab] OR Treatment outcome[mesh] OR treatment outcome*[ti] OR Survival rate[mesh] OR Survival analysis[mesh] OR Survival*[tiab] OR "Mortality"[Mesh] OR Mortality[tiab] OR Quality of life[mesh] OR Quality of life[tiab] OR Recurrenc*[tiab] OR ((patient*[ti] OR clinical[ti] OR treatment*[ti]) AND outcome*[ti]))) AND (((("clinical trial"[pt] OR "clinical trial"[tiab] OR "clinical trials as topic"[mesh] OR "clinical trials"[tiab] OR "control groups"[mesh] OR "control group"[tiab] OR "control groups"[tiab] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "controlled clinical trials as topic"[mesh] OR "cross-over studies"[mesh] OR "cross over study"[tiab] OR "cross over studies"[tiab] OR "double-blind method"[mesh] OR "double blind"[tiab] OR "evaluation studies as topic"[mesh] OR "follow-up studies"[mesh] OR "follow up study"[tiab] OR "follow up studies"[tiab] OR "placebos"[mesh] OR placebo*[tiab] OR placebos*[tiab] OR "pragmatic clinical trial"[pt] OR "prospective studies"[mesh] OR "prospective study"[tiab] OR "prospective studies"[tiab] OR "RaCT"[tiab] OR "RaCTs"[tiab] OR "random allocation"[mesh] OR "randomised "[tiab] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "randomized controlled trials as topic"[mesh] OR "randomized"[tiab] OR random*[tiab] OR "RCT"[tiab] OR "RCTs"[tiab] OR "Research Design"[MeSH:noexp] OR "Research design"[tiab] OR "Research designs"[tiab] OR "single blind"[tiab] OR "single-blind method"[mesh] OR ((single*[tiab] OR double*[tiab] OR triple*[tiab]) AND (blind*[tiab] OR mask*[tiab])) OR volunteer*[tiab] OR "trial"[ti] OR "trials"[ti]))) AND ((("2009/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])) AND ((Dutch[lang] OR English[lang] OR German[lang]))) NOT (("Animals"[Mesh] NOT humans[mesh]))

ter autorisatie

Bijlagen

Geldigheid en onderhoud

Herbeoordeling van deze tekst moet uiterlijk drie jaar na publicatie plaatsvinden door de NVOG.

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Immuuntherapie	CD de Kroon / A Bruining	2025	2028	3 jaar	CD de Kroon	OS data Lheureux

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar 1-3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³
Adviseer check point inhibitie cf de aanbeveling	<1 jaar	minimaal	nvt	MMR testen	Geen	

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land m.b.t. de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Doel en doelgroep

Doelstelling

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

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom.

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijnmodules is een gynaecologisch centrum verantwoordelijk. Voor de richtlijn endometriumcarcinoom is LUMC verantwoordelijk (rapport revisie gynaecologische oncologische richtlijnen april 2018).

LUMC zal minimaal tweejaarlijks de richtlijn toetsen aan de hand van nieuwe ontwikkelingen. Mochten er nieuwe ontwikkelingen zijn die vragen om revisie van de richtlijn zal dit eerst worden getoetst bij de CRGO (Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie), commissie kwaliteitsdocumenten en de pijler oncologie van de NVOG.

Consultatie en autorisatie

De richtlijn is ter consultatie voorgelegd en wordt/is geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie & Oncologie (NVRO)
- Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
- Beroepsvereniging Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Stichting Olijf
- Patiëntenfederatie Nederland

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door IKNL en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Samenstelling werkgroep

C.D. de Kroon (voorzitter)	Gynaecoloog-oncoloog	LUMC
H.J. van Beekhuizen	Gynaecoloog-oncoloog	Erasmus MC
P. de Boer	Verpleegkundig specialist	Diaconessenhuis Utrecht
T. Bosse	Patholoog	LUMC
A. Bruining	Radioloog	AvL-NKI
J.J. Dasselaar	Radiotherapeut-oncoloog	MST
M.D.J.M. van Gent	Gynaecoloog-oncoloog	Amsterdam UMC
K.A. Hinnen	Radiotherapeut-oncoloog	Amsterdam UMC
M. Jalving	Internist-oncoloog	UMC Groningen
J.C. Kasius	Gynaecoloog-oncoloog	Amsterdam UMC
A. van der Kolk (tot nov 2022)	Patiëntvertegenwoordiger	Stichting Olijf
N. Kuijsters	Radiotherapeut-oncoloog	MAASTRO/MUMC
M.D. van der Laan	Gynaecoloog	Antoniusziekenhuis
R.I. Lalisang	Internist-oncoloog	Maastricht UMC
D.W.G. van Loosdregt	Verpleegkundig specialist	Catharina Ziekenhuis
L.C.H.W. Lutgens	Radiotherapeut-oncoloog	Maastricht / Maastricht UMC
R.A. Nout	Radiotherapeut-oncoloog	Erasmus MC
P.B. Ottevanger	Internist-oncoloog	Radboud UMC
J.M.A. Pijnenborg	Gynaecoloog-oncoloog	Radboud UMC
M. Simons	Patholoog	Radboud UMC
M. Thomeer	Radioloog	Erasmus MC
K.G.J.A. Voogdt	Gynaecoloog	HagaZiekenhuis
E. Werner	Gynaecoloog-oncoloog	MUMC+

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door Olga van der Hel (adviseur methodologie) en Hella Hamelers (secretaresse), namens IKNL.

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties,

reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van IKNL. De belangenformulieren zijn besproken binnen de betreffende werkgroep en de NVOG die Kwaliteitsdocumenten, indien van toepassing. Geen van de belangen heeft tot een eventuele actie geleid.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen acties
H.J. Beekhuizen	Gynaecoloog-oncoloog	geen	ZonMW garant voor onderzoek naar plasmajet bij ovariumcarcinoom en vaccinatie bij CIN afwijkingen	X
P. de Boer	verpleegkundig specialist	Bestuur en redactielid Voortplanting, Obstetrie Gynaecologie (VOG) – op basis van vrijwillige bijdrage. • algemeen bestuurlijke werkzaamheden • richtlijn beoordeling • organiseren scholing • aanleveren artikelen voor VOG-Magazine	X	X
T.Bosse	patholoog	X	X	X
A. Bruining	radioloog	- MemoRad redactielid (NVvR tijdschrift) - Richtlijn Melanoom, IKNL - Board member Tjallingh Roorda Stichting - Lid bestuur medische staf AvL - plaatsvervangend opleider	X	X
J.J. Dasselaar	radiotherapeut-oncoloog	X	X	X
M.D.J.M. van Gent	gynaecoloog-oncoloog	X	X	X
K.A. Hinnen	radiotherapeut	X	X	X
M. Jalving	internist-oncoloog	- patiëntenzorg (klinisch en poliklinisch) - onderwijs - onderzoek	X	X
J.C. Kasius	gynaecoloog-oncoloog	X	X	X
C.D. de Kroon	gynaecoloog-oncoloog	X	Organisatie Cobra dagen Redactie kanker.nl	X

			Redactie Olijfblad Allen ontbetaald	
N. Kuijsters	radiotherapeut			
M.D. van der Laan	gynaecoloog(- oncoloog) (GOA)	• bestuurslid stafbestuur St. Antoniusziekenhuis • bestuurslid MSB St. Antoniusziekenhuis • medisch manager Transmurale zorg St. Antoniusziekenhuis	X	X
R.I. Lalisang	internist-oncoloog	X	X	X
D.W.G. van Loosdregt	verpleegkundig specialist	X	X	X
L.C.H.W. Lutgens	radiotherapeut	X	X	X
R.A. Nout	radiotherapeut-oncoloog	X	Extern gefinancierd onderzoek: KWF PORTEC studies	X
P.B. Ottevanger	internist-oncoloog	• EORTC chair gynecological cancer group, onbetaald • cochair symptom benefit committee GCIG, onbetaald • director GCIG, onbetaald	X	X
J.M.A. Pijnenborg	gynaecoloog-oncoloog	X	X	X
M. Simons	patholoog	X	X	X
M. Thomeer	radioloog	X	X	X
K.G.J.A. Voogdt	gynaecoloog	Keuzekaart ontwikkeling NVOG, onkostenvergoeding	X	X
E. Werner	Gynaecoloog-oncoloog	Voorzitter ENITEC (European Network Individual Treatment Endometrial Cancer), onbetaald	X	X

Inbreng patiëntenperspectief

Met stichting Olijf heeft gedurende het ontwikkelproces contact plaatsgevonden over het patiëntperspectief. De conceptrichtlijn is voor commentaar voorgelegd aan Stichting Olijf. De ontvangen commentaren zijn verwerkt.

Implementatie

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

Werkwijze

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

Knelpuntenanalyse

Het gynaecologisch centrum (LUMC) inventariseerde de knelpunten bij de leden van de expertgroep. Deze knelpunten zijn allemaal uitgezocht door de leden van de expertgroep.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

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

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De leden van de expertgroep selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn opvraagbaar.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) - tabellen. De Cochrane ROB-tool werd gebruikt; dit is een gevalideerd instrument dat wordt aanbevolen door de Cochrane Collaboration.

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

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur.

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

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

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, matig, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	– er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; – het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	– er is matige zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; – het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	– er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; – er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	– er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; – de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De leden van de expertgroep maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje 'Overwegingen'.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

150 *Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)*

151 In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening
152 gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het
153 verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en
154 infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een
155 specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste
156 uitgangsvraag.

157
158 *Commentaar- en autorisatiefase*

159 De conceptringhtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en
160 (patiënt)organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en
161 besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de
162 conceptringhtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve
163 richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt)-
164 organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.