

Ter autorisatie

Module Chirurgie bij eerste recidief

behorende bij richtlijn epitheliale ovarium maligniteiten
januari 2025

Houder: NVOG
Datum: januari 2025

Colofon

Auteurs

S. Lambrechts, gynaecoloog-oncoloog, Maastricht UMC+
I.A. Boere, internist-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam
W.J. van Driel, gynaecoloog-oncoloog, AvL/NKI, Amsterdam
P.O. Witteveen, internist-oncoloog, UMC Utrecht

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

1 Leeswijzer:

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

9 Uitgangsvraag

10 Welke plaats heeft chirurgie in de behandeling van recidief epitheliaal ovariumkanker?

11
12 De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- 13 1. Geeft behandeling met chirurgie een verlengde recidiefvrije overleving voor patiënten
14 met een eerste recidief epitheliale ovariumkanker?
- 15 2. Geeft behandeling met chirurgie een verlengde recidiefvrije overleving voor patiënten
16 met een eerste recidief epitheliale ovariumkanker en een positieve AGO score?
- 17 3. Geeft behandeling met chirurgie een verlengde totale overleving voor patiënten met een
18 eerste recidief epitheliale ovariumkanker?
- 19 4. Geeft behandeling met chirurgie een verlengde totale overleving voor patiënten met een
20 eerste recidief epitheliale ovariumkanker en een positieve AGO score?
- 21 5. Welke impact heeft behandeling met chirurgie op de behandeling gerelateerde
22 morbiditeit en kwaliteit van leven voor patiënten met een eerste recidief epitheliale
23 ovariumkanker?

25 Inleiding

26 Patiënten met een gevorderd stadium (FIGO II-IV) epitheliaal ovariumkanker worden na
27 diagnose behandeld met een combinatie van maximale cytoreductieve chirurgie en
28 platinumhoudende chemotherapie. Hoewel 80% van deze patiënten een complete klinische
29 remissie bereikt, zal 75% van deze patiënten in remissie uiteindelijk opnieuw een recidief
30 ontwikkelen. Bij het optreden van een recidief kan volgens internationale richtlijnen
31 overwogen worden opnieuw cytoreductieve chirurgie uit te voeren; hierbij wordt de balans
32 gemaakt tussen de eventuele comorbiditeit van herhaalde chirurgie afgewogen tegen de
33 eventuele overlevingswinst.

34
35 In deze module van de richtlijn wordt onderzocht of er een toegevoegde waarde is van het
36 herhalen van cytoreductieve chirurgie bij het gerecidiveerd ovariumcarcinoom, in termen
37 van ziektevrije overleving en totale overleving in relatie tot de toxiciteit van de behandeling.

39 Wat is de huidige stand van zaken?

40 De precieze plaats van secundaire cytoreductieve chirurgie bij een eerste platinum sensitief
41 recidief epitheliaal ovariumkanker is op dit ogenblik nog steeds onduidelijk.

42
43 Retrospectieve cohort studies (Al Rawahi,2013; Bickell,2018; da Costa,2016; Eisenkop,2000;
44 Harter,2006; Harter,2011; Harter,2014; Janco,2014; Muallem,2015; Oksefjell ,2008;
45 Salani,2007; Scarabelli,2001; Szczesny ,2018; Takahashi ,2017; Tian,2010; Van der
46 Laar,2015; Zang,2011; Zang,2000) identificeerden een aantal voorspellers voor een betere
47 kans op compleetheid bij recidief chirurgie, hetgeen een onafhankelijke prognostische factor
48 is voor betere overleving na secundaire chirurgie. Meer recent werden 3 gerandomiseerde
49 studies (DESKTOP III, SOC-1, GOG 0231) (Coleman,2019; Harter,2021; Shi,2021) uitgevoerd
50 waarbij op basis van deze selectiecriteria patiënten met een gerecidiveerd

ovariumcarcinoom werden gerandomiseerd tussen chemotherapie alleen of voorafgegaan door secundaire cytoreductieve chirurgie. De selectiecriteria waarop besloten wordt tot secundaire cytoreductieve chirurgie verschillen tussen de verschillende studies. Tijdens de ESMO-ESGO consensus conferentie in 2019 (Colombo,2019) werd op basis van de bestaande retrospectieve literatuur en de voorlopige resultaten van de DESKTOP III unaniem besloten dat “complete cytoreductieve chirurgie gevolgd door chemotherapie de ziektevrije overleving verbetert en een voordelig effect heeft op de volgende lijn behandeling in geselecteerde patiënten met een eerste recidief ovariumcarcinoom. De algehele overlevingsdata waren op dat ogenblik nog niet matuur, maar patiënten die in aanmerking komen voor cytoreductieve chirurgie moeten geïnformeerd worden over deze optie”.

Tijdens de het 23^{ste} ESGO congres Gynaecologische oncologie in 2022 werd opnieuw de aanbeveling namens ESGO besproken dat bij patiënten met een eerste recidief ovariumcarcinoom meer dan 6 maanden na de laatste chemotherapie overwogen moet worden of ze geschikt zijn voor secundaire debulking in een gynaecologisch oncologisch centrum voor ovariumcarcinomen (consensus 100% (35) yes, 0% (0) no, 0% (0) abstain (35 voters).

Om optimale kandidaten voor secundaire cytoreductieve chirurgie met complete tumor resectie te selecteren, dienen prospectief gevalideerde algoritmes gebruikt te worden (consensus 100% (35) yes, 0% (0) no, 0% (0) abstain (35 voters).

Wat is het huidige knelpunt?

Op basis van de initiële retrospectieve studies was het onduidelijk of de vermeende overlevingswinst na secundaire debulking in geselecteerde gevallen na secundaire debulking bij compleet geresecteerde recidieven het resultaat is van de chirurgie zelf of door de selectie van patiënten met een intrinsiek betere prognose. Aangezien secundaire chirurgie zowel kosten als potentiële complicaties met zich meebrengt, is het essentieel om het voordeel van chirurgie op de ziektevrije overleving en algehele overleving beter te bepalen door middel van gerandomiseerde studies, en beter te definiëren welke patiënten hiervan een voordeel kunnen ondervinden. Er dient een advies te worden geformuleerd gebaseerd op de voltooide gerandomiseerde studies (Coleman,2019; Harter,2021; Shi,2021), waarbij wel telkens andere selectiecriteria voor secundaire debulking worden gehanteerd en geen eenduidige resultaten worden bereikt. Een Nederlandse (SOCCER) gerandomiseerde studie (Van de Laar,2014) om de toegevoegde waarde van chirurgie voor het recidief ovariumcarcinoom te onderzoeken werd vroegtijdig gestaakt wegens problemen bij rekrutering.

De onderzoeken geïncludeerd in deze richtlijn focussen op de hooggradige epitheliale tumoren. De vraag naar het herhalen van secundaire cytoreductieve chirurgie bij specifiek laaggradige of mucineuze tumoren wordt echter niet separaat beschreven aangezien wegens de lagere incidentie van deze subtypes deze specifieke vraagstelling niet separaat is onderzocht.

De beschikbare literatuur in deze richtlijn werd veelal uitgevoerd voorafgaand aan de toevoeging van PARP inhibitoren en HIPEC aan de behandeling van ovariumcarcinomen; het is bijgevolg onduidelijk in welke mate de bestudeerde literatuur kan vertaald worden naar de huidige klinische praktijk.

Zoeken en selecteren

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

Welke plaats heeft chirurgie in de behandeling van recidief epitheliale ovariumkanker?

P: patiënten met recidief epitheliale ovariumkanker

I: secundaire cytoreductieve chirurgie gevolgd door chemotherapie

C: chemotherapie (met of zonder bevazicumab)

O: progressievrije overleving, totale overleving, toxiciteit

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte ziektevrije overleving en totale overleving (een) voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en toxiciteit/morbiditeit en kwaliteit van leven (een) voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomsten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. Voor wat betreft relevantie van de uitkomstmaten werden de Paskwil criteria (2023) gebruikt voor (ziektgevrije) overleving (Paskwil 2023). Voor wat betreft toxiciteit definieerde de werkgroep een significant relatief risico als relevant.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via Pubmed) is op 26 november 2019 met relevante zoektermen gezocht naar studies met patiënten met een recidief epitheliale ovariumkanker; er werden toen enkel retrospectieve studies gevonden.

Op 9 november 2022 werd de literatuursearch herhaald van 1 november 2019 tot 9 november 2022. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 1.899 + 415 treffers op. Vervolgens is de selectie gebaseerd op kwaliteit van het trialdesign. Systematische reviews met meta-analyses hadden de voorkeur; indien deze niet worden gevonden zullen ook RCT's en gecontroleerde observationele studies worden meegenomen.

Resultaten

Op basis van titel en abstract werden 3 gerandomiseerde studies (GOG 0213, DESKTOP III, SOC-01) (Coleman,2019; Harter,2021; Shi,2021) en 3 meta-analyses (Baek,2022; Ding,2021; Marchetti,2020) voorgeselecteerd. Twee van deze meta-analyses (Baek,2022; Ding,2021) werden bij het literatuuronderzoek verworpen aangezien deze naast de gerandomiseerde studies ook een selectie niet-gerandomiseerde retrospectieve studies includeerden. De meta-analyse gebaseerd op de 3 gerandomiseerde studies werd wel geselecteerd (Marchetti,2020). Vanwege de verschillende selectiecriteria van de 3 gerandomiseerde studies vindt de werkgroep het toch van belang in de overweging van literatuur naar aanbeveling zowel de drie gerandomiseerde studies alsook de meta-analyse mee te nemen, zodat de resultaten van de gerandomiseerde studie die uitspraak doen over een specifiek geselecteerde populatie ook kunnen worden meegenomen.

In onderstaande samenvatting van de literatuur worden zowel de meta-analyse als de drie gerandomiseerde studies samengevat, om vervolgens deze literatuur te interpreteren en tot een aanbeveling te komen.

Samenvatting literatuur

Opzet en selectiecriteria van de verschillende studies:

De **GOG-0213 studie** (Coleman, 2019) includeerde 485 patiënten met een eerste recidief platinum-sensitief ovariumcarcinoom (platinum vrij interval 6 maanden of meer). In deze studie werden zowel de toevoeging van bevacizumab aan paclitaxel-carboplatinum als systemische behandeling van het ovariumcarcinoom, als de waarde van chirurgie bij het eerste platinum-sensitief recidief beoordeeld. In het eerste deel van de studie werd de bevacizumab-vraag onderzocht, daarna werd het chirurgisch cohort verder aangevuld. Indien patiënten geschikt werden geacht voor chirurgie op basis van het oordeel van de onderzoeker, werden ze gerandomiseerd tussen secundaire cytoreductieve chirurgie gevolgd door platinum-bevattende chemotherapie en platinum-gebaseerde chemotherapie alleen. Selectiecriteria waarop de onderzoeker de geschiktheid voor chirurgie inschatte waren de ECOG-performance status score 0-2, inschatting of complete resectie haalbaar zou zijn, met exclusie van patiënten met ascites, extra-abdominale ziekte of diffuse peritonitis carcinomatosa. De compleetheid bij primaire chirurgie was geen criterium om in aanmerking te komen voor chirurgie bij recidief.

De **DESKTOP-III studie** (Harter, 2021) includeerde 408 patiënten met een platinum-sensitief eerste recidief ovariumcarcinoom (platinum-vrij interval van 6 maanden of meer), bij wie op basis van een positieve AGO score de haalbaarheid van complete resectie werd beoordeeld. Een positieve AGO score werd gedefinieerd als: ECOG performance score 0 (zeer fitte patiënten), < 500 ml ascites en complete resectie bij eerste chirurgie. Het primaire eindpunt was overall survival; ook de levenskwaliteit en prognostische factoren voor overleving werden beoordeeld. Er werden 407 patiënten gerandomiseerd waarvan 206 toegewezen werden naar cytoreductieve chirurgie en 201 naar chemotherapie alleen. Complete resectie werd bereikt in 75.5% van de patiënten die secundaire cytoreductieve chirurgie ondergingen.

De **SOC-1 studie** (Shi, 2021) includeerde 357 Chinese patiënten met een eerste recidief ovariumcarcinoom na een platinum-vrij interval van minstens 6 maanden. Geïnccludeerde patiënten werden geselecteerd op basis van een internationale score (iMODEL) en PET-CT scan die inschatte dat het recidief reseceerbaar zou zijn. De iMODEL score werd berekend op basis van 6 variabelen: FIGO stadium (I/II vs III/IV), residuele ziekte (wel of niet) na primaire chirurgie, platinum-vrij interval (> of < 16 mnd), ECOG performance status (0-1 of 2-3), serum level cancer antigen 125 (> of < 105) en aan- of afwezigheid van ascites bij recidief. Een iMODEL score van 4.7 of minder voorspelde een potentieel complete resectie. Geschikte patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar secundaire cytoreductieve chirurgie gevolgd door iv chemotherapie (toediening van 6 cycli 3-wekelijks platinum bevattende chemotherapie) of chemotherapie alleen. Er werden 182 patiënten toegewezen aan de chirurgie groep en 175 aan de groep zonder chirurgie (intention-to-treat populatie). Na een mediane follow-up van 36 maanden ondergingen 11 (6%) van de patiënten in de 'geen chirurgie groep' toch secundaire cytoreductie tijdens tweede lijns chemotherapie terwijl 48 (37%) van de 130 deelnemers met ziekteprogressie bij een volgende recidief ook nog chirurgie ondergingen. Er was dus cross over van de "geen chirurgie" naar de "chirurgie" groep in 37%.

Overall survival

In de **GOG-0213** studie (Coleman, 2019) was de hazard ratio voor sterfte (chirurgie versus geen chirurgie) 1,29 (95% confidence interval CI, 0,97 – 1,72; p=0,08) en de mediane overall survival bedroeg 50,6 maanden in de chirurgiegroep versus 64,7 maanden in de geen-chirurgie groep. Na correctie voor platinum-vrij interval en chemotherapie keuze bleef dit effect gelijk.

In de **DESKTOP-III** studie (Harter, 2021) was de mediane overall survival 53,7 maanden in de chirurgie groep en 46,0 maanden in de groep van chemotherapie alleen (hazard ratio voor sterfte 0,75; 95% BI 0,59 tot 0,96; P = 0,02). Patiënten bij wie complete resectie bereikt werd, hadden de meest gunstige uitkomst, met een mediane overall survival van 61,9 maanden.

In de **SOC-1** studie (Shi, 2021) zijn de data van de totale overleving op dit ogenblik nog immatuur, maar bij interim analyse van de totale overleving bedroeg deze 58,1 maanden in de chirurgie groep versus 53,9 maanden (95% BI 42,2-65,5) in de 'geen chirurgie groep' (HR 0,82, 95% BI 0,57-1,19), hetgeen dus niet verschilt tussen beide groepen.

De meta-analyse van Marchetti liet zien dat de hazard ratio voor totale overleving gelijk was tussen beide groepen (hazard ratio, 0,93; 95% BI, 0,78–1,10; p = 0,37), maar bedroeg 0,73 (95% BI, 0,59–0,91) ten voordele van de subpopulatie met complete resectie.

Progressie vrije overleving

In de **GOG-0213** studie (Coleman, 2019) was de hazard ratio voor ziekteprogressie of sterfte (chirurgie versus geen chirurgie) 0,82 (95% BI, 0,66 tot 1,01; met een mediane progressie-vrije interval van 18,9 en 16,2 maanden, respectievelijk).

In de **DESKTOP-III** studie (Harter, 2021) verbeterde de ziektevrije overleving met 5,6 maanden na chirurgie bij het recidief (HR 0,66, 95% BI: 0,54-0,88).

In de **SOC-1** studie (Shi, 2021) was de mediane progressie vrije overleving significant langer in de 'chirurgie groep' (17,4 maanden, 95% BI 15,0-19,8) in vergelijking met de 'geen chirurgie groep' (11,9 maanden; 95% BI 10,0-13,8), (hazard ratio 0,58; 95% BI 0,45-0,74; p<0,0001).

Op basis van de **meta-analyse van Marchetti** is secundaire cytoreductie geassocieerd met significant betere progressie-vrije overleving dan systeem therapie alleen (hazard ratio, 95%BI, 0,61-0,78; p < 0,0001). Het voordeel in progressievrije overleving was het grootst voor de subpopulatie met complete resectie (hazard ratio 0,56; 95% CI, 0,48–0,66; p < 0,001).

Complicaties en kwaliteit van leven

De **GOG-0213** studie (Coleman, 2019) publiceerde dat de chirurgische morbiditeit na 30 dagen 9% (20 patiënten) bedroeg; 1 patiënt (0,4%) overleed aan postoperatieve complicaties (longembolie). De levenskwaliteit gerapporteerd door patiënten nam significant af in de eerste 6 weken na chirurgie maar verschilde over langere tijd niet significant tussen de twee groepen na herstel.

In de **DESKTOP-III** studie (Harter, 2021) was er een aanvaardbare incidentie van complicaties in de chirurgiegroep terwijl de levenskwaliteit tijdens de follow-up in het eerste jaar niet verschillend was tussen beide groepen.

251 In de **SOC-1 studie** (Shi, 2021) waren in 5% van de geopereerde patiënten graad 3-4
252 chirurgische complicaties binnen 30 dagen, de 60-dagen postoperatieve mortaliteit was nul.
253 Patiënt gerapporteerde uitkomsten over kwaliteit van leven verschilden niet tussen beide
254 groepen.

255

256 Bewijskracht van de literatuur

257 De bewijskracht voor de uitkomstmaten totale overleving en progressievrije overleving is
258 met 1 niveau verlaagd tot redelijk in verband met heterogeniteit.

259

260 De bewijskracht voor de uitkomstmaten totale overleving en progressievrije overleving voor
261 patiënten met positieve AGO score is met 1 niveau verlaagd tot redelijk in verband met
262 imprecisie.

263

264 De bewijskracht voor de uitkomstmaten complicaties en kwaliteit van leven is niet verlaagd.

265

266

Ter autorisatie

Conclusies

redelijk GRADE	Patiënten met een eerste recidief ovariumcarcinoom meer dan 6 maanden na de eerstelijns chemotherapie hebben geen overlevingsvoordeel van secundaire cytoreductieve chirurgie gevolgd door chemotherapie ten opzichte van behandeling met alleen chemotherapie groepen (hazard ratio, 0,93; 95% BI, 0,78–1,10; p = 0,37) . <i>Bron: Marchetti 2021</i>
---------------------------	---

redelijk GRADE	Patiënten met een eerste recidief ovariumcarcinoom meer dan 6 maanden na de eerstelijns chemotherapie die geselecteerd worden voor secundaire cytoreductieve chirurgie gevolgd door chemotherapie op basis van een positieve AGO score (ECOG performance score 0, ascites <500ml, en complete debulking bij primaire chirurgie), worden geopereerd in een centrum waar debulkingsoperaties voor ovariumcarcinoom worden verricht en waarbij complete cytoreductie haalbaar lijkt, hebben een mediaan overlevingsvoordeel van 7,7 maanden (HR 0,75, 95% BI: 0,59-0,96), p = 0,02) na secundaire debulkingchirurgie gevolgd door chemotherapie ten opzichte van patiënten die geen chirurgie ondergingen. <i>Bron: Harter 2021</i>
---------------------------	--

redelijk GRADE	Secundaire cytoreductieve chirurgie bij patiënten met een eerste recidief ovariumcarcinoom meer dan 6 maanden na de eerste lijns chemotherapie is geassocieerd met winst in ziekevrije overleving (hazard ratio 95% BI, 0,61-0,78; p < 0,0001). Het voordeel in progressie-vrije overleving is het grootst voor de subpopulatie met complete resectie (hazard ratio 0,56; 95% BI, 0,48–0,66; p < 0,001). <i>Bron: Marchetti 2021</i>
---------------------------	---

redelijk GRADE	Patiënten met een eerste recidief ovariumcarcinoom meer dan 6 maanden na de eerstelijns chemotherapie die geselecteerd worden voor secundaire cytoreductieve chirurgie gevolgd door chemotherapie op basis van een positieve AGO score (ECOG performance score 0, ascites <500ml, en complete debulking bij primaire chirurgie), worden geopereerd in een centrum waar debulkingsoperaties voor ovariumcarcinoom worden verricht en waarbij complete cytoreductie haalbaar lijkt, hebben een mediaan zieke vrij overlevingsvoordeel van 5.6 maanden (HR 0.66, 95% BI: 0.54-0.88) na secundaire debulkingchirurgie gevolgd door chemotherapie ten opzichte van patiënten die geen chirurgie ondergingen. <i>Bron: Harter 2021 ⁽²⁰⁾</i>
---------------------------	--

hoog GRADE	Patiënten die secundaire cytoreductieve chirurgie ondergaan bij een eerste recidief ovariumcarcinoom meer dan 6 maanden na de eerstelijns chemotherapie gevolgd door chemotherapie, rapporteren op de lange termijn een gelijkwaardige kwaliteit van leven in vergelijking met patiënten
-----------------------	--

die behandeld worden met chemotherapie alleen.

Bron: Coleman 2019⁽¹⁹⁾, Harter 2021⁽²⁰⁾, Shi 2021⁽²¹⁾

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Interpretaties van de studieresultaten

De invloed van secundaire cytoreductieve chirurgie bij een eerste platinum-sensitief recidief ovariumcarcinoom op de **ziektevrije overleving** is positief in de drie gerandomiseerde studies en de meta-analyse; het voordeel betreft dan slechts enkele maanden (2,7 maanden, 4 maanden en 5,5 maanden in de respectievelijke studies) en is vooral aanwezig bij patiënten die complete resectie bereiken bij secundaire chirurgie. Hoewel de **kwaliteit van leven** in de korte termijn na chirurgie (6 weken) gecompromitteerd wordt, tonen de drie gerandomiseerde studies een aanvaardbare incidentie van complicaties, comorbiditeit en mortaliteit aan in de groep die secundaire cytoreductieve chirurgie onderging met afwezigheid van verschil in kwaliteit van leven op de lange termijn (1 jaar) tussen beide groepen.

De impact op de **totale overleving** voor de algehele populatie is veel minder duidelijk en verschilt tussen de gerandomiseerde studies – waarbij zowel de mature overlevingsdata van de GOG0213 studie als de immature data van de SOC-1 studie geen overlevingsvoordeel aantonen voor chirurgie, terwijl de DESKTOP III studie dit voordeel wel aantoonde.

Er is een aantal factoren die dit verschil kunnen verklaren:

1. Patiëntselectie

In de eerste plaats is patiëntselectie van groot belang bij deze en andere chirurgische studies. Door strikt gebruik te maken van een gevalideerd algoritme om in te schatten of complete resectie haalbaar is (AGO score) gebruikte de DESKTOP III studie een restrictievere selectie t.o.v. de GOG0213 en de SOC-1 studie. De SOC-1 studie gebruikte een ander strikt gedefinieerd en eerder gevalideerd selectie algoritme (i MODEL score en PET-CT) dan de DESKTOP III studie. Het is niet duidelijk of het verschil in impact op overleving louter te wijten is aan het selectiemodel, maar ook in de SOC-1 kon er bij de subgroep waarbij complete secundaire cytoreductie bereikt werd wel een overlevingsvoordeel worden aangetoond. In de counseling en overweging om tot secundaire cytoreductieve chirurgie over te gaan speelt patiëntselectie een grote rol ter beoordeling of complete resectie mogelijk is. Enkel voor patiëntselectie op basis van het AGO model zoals gebruikt in de DESKTOP III studie, is bewijs dat secundaire cytoreductieve chirurgie zinvol is voor de overleving. In de meta-analyse worden alle patiënten geselecteerd op basis van verschillende criteria samengevoegd. Het is daarom moeilijk de conclusie van de meta-analyse te extrapoleren naar de klinische praktijk, aangezien de patiënt die op basis van de DESKTOP III studie in aanmerking komt voor cytoreductieve chirurgie niet wordt gesteund door de data van de meta-analyse die een minder geselecteerde populatie vertegenwoordigt. We willen als werkgroep het belang van patiëntselectie onderstrepen en stellen voor de AGO criteria te gebruiken in de selectie van kandidaten voor secundaire cytoreductieve chirurgie, bij wie op basis van de genoemde resultaten gecounseld kan worden voor cytoreductieve chirurgie.

2. Adjuvante therapie en (chirurgisch) beleid bij consecutieve recidieven.

Een mogelijke verklaring voor het uitblijven van overlevingsvoordeel in de GOG213 studie en de SOC-1 studie zou theoretisch verklaard kunnen worden doordat het effect van chirurgie gemaskeerd wordt door verschillen in adjuvante therapie

(GOG213) of beleid bij volgende recidieven (SOC-1 studie). Zo werden in de GOG-213 studie 84% van de patiënten aanvullend behandeld met bevacizumab terwijl dit aantal in de DESKTOP III (23%) en de SOC-1 (1%) veel lager lag. Niettemin is er geen overlevingsvoordeel voor bevacizumab aangetoond in deze GOG0213 en de OCEANS studie.

In de SOC-1 studie verschilde het beleid bij een volgend recidief van het beleid bij andere studies : zo was er namelijk sprake van 37% cross over van de non-chirurgie groep naar de chirurgie groep in subsequeante recidieven, dus 37% van de patiënten die bij een eerste recidief NIET werden geopereerd op basis van de opgestelde criteria werd bij een volgend recidief toch nog geopereerd. Het is onmogelijk te concluderen dat deze cross over verantwoordelijk zou zijn voor een negatief effect op de overleving, maar het is toch een opvallend verschil met de andere studies. Verder valt te vermelden dat de beschreven studies zijn uitgevoerd in een tijdperk dat het gebruik van PARP inhibitoren nog niet of beginnend van toepassing was, waardoor de data ook minder goed toepasbaar zijn op de huidige klinische praktijk.

In conclusie mag gesteld worden dat de interpretatie van de uitgevoerde onderzoeken naar de rol van secundaire cytoreductieve chirurgie bij een eerste platinum sensitief recidief ovariumcarcinoom niet eenduidig is. De verschillende gerandomiseerde studies rapporteren verschillen in patiëntselectie en conflicterende resultaten voor wat betreft het effect op de overleving. Bovendien zijn de resultaten van chirurgische studies steeds complex te vertalen naar de klinische praktijk en zijn de gerandomiseerde studies uitgevoerd in een populatie waar grotendeels geen PARP inhibitoren werden gebruikt. De resultaten van de uitgevoerde meta-analyse zijn lastig te correleren naar de klinische praktijk aangezien deze meta-analyse alle geïnccludeerde patiënten samen beoordeelt terwijl de verschillende selectiecriteria mogelijk juist belangrijk zijn. Het effect van secundaire cytoreductieve chirurgie bij een eerste platinum sensitief recidief op de gemiddelde overleving dient dus met enige kritische instelling beoordeeld te worden.

Anderzijds pleiten de data van de DESKTOP III studie er wel voor dat er een rol is voor secundaire cytoreductieve chirurgie op basis van strikt gedefinieerde selectiecriteria die de mogelijkheid tot het bereiken van complete resectie inschatten. Hierbij dient vermeld te worden dat het mediane overlevingsvoordeel in de DESKTOP III studie 7,7 maanden bedroeg. In de selectie en counseling van kandidaten voor secundaire cytoreductieve chirurgie dient hiermee rekening gehouden te worden, waarbij de mening en wensen van de patiënt eveneens moeten meegenomen worden om tot een geïnformeerde gedeelde beslissing te komen.

Hoewel patiëntselectie cruciaal is, is het onzeker op welke manier de patiënten het beste geselecteerd kunnen worden. De uitgangsvraag geeft hier geen antwoord op en er wordt dus ook geen aanbeveling gedaan over de manier waarop de selectie moet worden uitgevoerd. Momenteel wordt er gewerkt aan een module over follow-up na primaire behandeling. Daarin zal dit aspect ook aan de orde komen. De optimale manier voor vaststellen van mogelijkheid om te komen tot complete debulking (CT-scan, PET-CT, dwi-MRI of eventueel hybride scans) is een kennislacune.

Aanbevelingen met betrekking tot secundaire debulking bij patiënten met een recidief ovariumcarcinoom

Informeer patiënten met een gerecidiveerd ovariumcarcinoom meer dan 6 maanden na de eerstelijns chemotherapie over een mogelijk overlevingsvoordeel van secundaire debulking
--

(gevolgd door chemotherapie) indien:

- de ingreep wordt verricht in een ziekenhuis waar debulkingchirurgie voor het ovariumcarcinoom wordt uitgevoerd
- complete resectie haalbaar lijkt
- patiënt een positieve AGO score heeft.

372

Overweeg een secundaire debulking (gevolgd door chemotherapie) in een ziekenhuis waar debulkingschirurgie voor ovariumcarcinoom wordt uitgevoerd voor patiënten met een gerecidiveerd ovariumcarcinoom meer dan 6 maanden na de eerstelijns chemotherapie indien:

- de ingreep wordt verricht in een ziekenhuis waar debulkingchirurgie voor het ovariumcarcinoom wordt uitgevoerd
- complete resectie haalbaar lijkt
- patiënt een positieve AGO score heeft

373

374

375 Kennislacunes

376 Het is niet bekend wat het effect is van HIPEC ten tijde van de primaire debulking op het
377 mogelijke voordeel van de secundaire debulking bij patiënten met een positieve AGO score.

378

379 Het is niet bekend of het van voordeel is HIPEC toe te passen ten tijde van de secundaire
380 debulking.

381

382 Is de AGO score valide voor patiënten die ten tijde van de primaire debulking HIPEC hebben
383 ondergaan?

384

385 Wat is de beste manier om de kans op 'complete secundaire debulking' in te schatten?

386

387 Wat is de meerwaarde van secundaire debulking na 'neo-adjuvante chemotherapie'
388 (secundaire interval debulking) ten opzichte van primaire secundaire debulking?

389

390 Wat is de kwaliteit van leven en postoperatieve morbiditeit na secundaire debulking in
391 vergelijking met behandeling met alleen chemotherapie?

392

393

394

Literatuur

- Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE, Bryant A, Elattar A, Chattopadhyay S, Galaal K. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2)
- Baek MH, Park EY, Ha HI, Park SY, Lim MC, Fotopoulou C, Bristow RE. Secondary cytoreductive surgery in platinum sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncology* (2022) vol 40, 15: 1659-1670
- Bickell N, Egorova N, Prasad-Hayes et al. Secondary surgery versus chemotherapy for recurrent ovarian cancer. *Am J Clin Oncol* 2018; 41:458-464
- Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Kim JW, Park SY, Kim BG, Nam JH, Fujiwara K, Walker JL, Casey AC, Alvarez Secord A, Rubin S, Chan JK, DiSilvestro P, Davidson SA, Cohn DE, Tewari KS, Basen-Engquist K, Huang HQ, Brady MF, Mannel RS. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Nov 14;381(20):1929-1939.
- Colombo N et al. 2019 ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology early and advanced stages borderline tumours and recurrent disease. *Annals of oncology* (2019) 30:672-705.
- da Costa, A. A., Valadares, C. V., Mantoan, H., Saito, A., Salvadori, M. M., Guimaraes, A. P., Baiocchi, G. The Value of Secondary Cytoreductive Surgery in Recurrent Ovarian Cancer and Application of a Prognostic Score. *Int J Gynecol Cancer* (2016) 26(3), 449-455.
- Ding T, Tang D, Xi M The survival outcome and complication of secondary cytoreductive surgery plus chemotherapy in recurrent ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res* (2021) 14:93
- Eisenkop, S. M., Friedman, R. L., & Spirtos, N. M. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* (2000) 88(1), 144-153
- Harter P, du Bois A, Hahman M et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg* (2006) *Oncol* 13:1702-1710
- Harter P, Sehouli J, Reuss et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* (2011) 21:289-295
- Harter P, Beutel B, Alesina PF, Lorenz D, Boergers A, Heitz F, Hils R, Kurzeder C, Traut A, du Bois A. Prognostic and predictive value of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) score in surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. (2014) Mar;132(3):537-41.
- Harter P, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Gregg S, Mosgaard BJ, Selle F, Guyon F, Pomel C, Lécuru F, Zang R, Avall-Lundqvist E, Kim JW, Ponce J, Raspagliesi F, Kristensen G, Classe JM, Hillemanns P, Jensen P, Hasenburg A, Ghaem-Maghami S, Mirza MR, Lund B, Reinthaller A, Santaballa A, Olaitan A, Hilpert F, du Bois A; DESKTOP III Investigators. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Dec 2;385(23):2123-2131. doi: 10.1056/NEJMoa2103294. Erratum in: *N Engl J Med*. 2022 Feb 17;386(7):704. PMID: 34874631.
- Janco JM, Kumar A, Weaver AL et al. Performance of AGO score for secondary cytoreduction in a high-volume U.S. center. *Gynecol Oncol* 2016; 141: 140-147.
- Laas E, Luyckx M, De Cuyper M et al. Secondary complete cytoreduction in recurrent ovarian cancer; benefit of optimal patient selection using scoring system. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24:238-246.
- Marchetti C, Fagotti A, Tombolini V, Scambia G, De Felice F. The Role of Secondary Cytoreductive Surgery in Recurrent Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2021 Jun;28(6):3258-3263. doi: 10.1245/s10434-020-09226-7. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33067742.
- Muallem MZ, Gasimli K, Richter R et al. AGO score as a predictor of surgical outcome at secondary cytoreduction in patients with ovarian cancer. *Anticancer Res* 2015; 35:3423-3429.
- Oksefjell H, Sandstad B, Trope C et al. The role of secondary cytoreduction in the management of the first relapse in epithelial ovarian cancer. *Annals of oncology* 2008; 20:286-293

- Salani, R., Santillan, A., Zahurak, M. L., Giuntoli, R. L., 2nd, Gardner, G. J., Armstrong, D. K., & Bristow, R. E. (2007). Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer*, 109(4), 685-691.
- Scarabelli, C., Gallo, A., & Carbone, A. (2001). Secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*, 83(3), 504-512.
- Szczesny W, Langeth H, Myklebust T et al. Survival after secondary cytoreductive surgery and chemotherapy compared with chemotherapy alone for first recurrence in patients with platinum sensitive epithelial ovarian cancer and no residuals after primary treatment. A registry-based study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2018; 97; 956-965
- Shi T, Zhu J, Feng Y, Tu D, Zhang Y, Zhang P, Jia H, Huang X, Cai Y, Yin S, Jiang R, Tian W, Gao W, Liu J, Yang H, Cheng X, Zang R. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Apr;22(4):439-449. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00006-1. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33705695.
- Takahashi A, Kazuyoshi K, Matsuura M et al. Comparison of secondary cytoreductive surgery plus chemotherapy with chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian, tubal, or peritoneal carcinoma, a propensity score matched analysis of 112 consecutive patients. *Medicine* 2017; 96:37
- Tian, W. J., Jiang, R., Cheng, X., Tang, J., Xing, Y., & Zang, R. Y. (2010). Surgery in recurrent epithelial ovarian cancer: benefits on Survival for patients with residual disease of 0.1-1 cm after secondary cytoreduction. *J Surg Oncol*, 101(3), 244-250.
- Van de laar R, Zusterzeel P, Van Gorp T, Buist M, Van Driel W, Gaarenstroom KN, Arts HJG, Van Huisseling JCM, Hermans RHM, Pijnenborg JMA, Schutter EMJ, Pelikan HMP, Vollebergh JHA, Engelen MJA, Inthout J, Kruitwagen RFP, Massuger LFA
Cytoreductive surgery followed by chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer (SOCceR trial): a multicenter randomized controlled study. *BMC Cancer* 2014 Jan 14;14:22
- Van de Laar R, Massuger LF, Van Gorp T et al. External validation of two prediction models of complete secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 137:210-215.
- Zang RY, Harter P, Chi DS et al. Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort. *Br J Cancer* 2011; 105(7): 890–896.
- Zang, R. Y., Zhang, Z. Y., Li, Z. T., Chen, J., Tang, M. Q., Liu, Q., & Cai, S. M. (2000). Effect of cytoreductive surgery on survival of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol*, 75(1), 24-30.

507
508
509

Evidencetabel

Systematische review

Study ID	Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results
Marchetti 2021	Design systematic review with meta-analysis No conflicts of interest. Search date June 2020 Searched databases Medline, Scopus, Clinicaltrials.gov and meeting proceedings of ASCO, SGO, ESMO. Included study designs only RCTs Number of included studies: 3 (2 studies results are only published as abstracts) Protocol existence reported? No	Eligibility criteria patients with recurrent ovarian cancer and comparing secondary cytoreductive surgery followed by platinum-based chemotherapy and platinum-based chemotherapy alone. A priori patient characteristics (no characteristics reported, only women and recurrent ovarian cancer).	Intervention: Secondary cytoreduction (n=628) Comparator: Chemotherapy only (n=621)	Overall survival (3 studies): HR=0.93 (95%CI 0.78-1.10) Progression-free survival (3 studies): HR=0.69 (95%CI 0.61-0.78) Subanalysis: Complete resection vs chemotherapy alone Overall survival (2 studies): HR=0.73 (95%CI 0.59-0.91) Progression-free survival (3 studies): HR=0.56 (95%CI 0.48-0.66)

510
511

RCTs

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention	Comparison/Control	Results
Coleman 2019	GOG-0213 Randomized Clinical Trial. Funding: National Cancer Institute (NCI) grants, National Institutes of Health/NCI, Roche/Genentech, Ann Rife Cox Chair in gynaecology, Judy Reis/Albert Pisani M.D, Ovarian Cancer Research Fund Setting: RCT, conducted in Japan, Korea and United States Data collection: december 2007 – June 2017 Follow up: survival data until april 2019 (median FU = 48.1 months)	Eligibility criteria Measurable platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer, that deemed by the investigator amenable to complete gross resection. GOG performance-status score 0-2, fit for surgery, no diffuse carcinomatosis, no ascites, no extra-abdominal disease. Baseline patient characteristics Demographic and clinical characteristics well balanced between surgery / no surgery groups	Secondary Cytoreductive Surgery (SCS) n= 240	No surgery (chemotherapy/ bevacizumab) N=245	Overall survival HR for death =1,29 (95% CI 0.97-1.72, p=0.08) Progression free survival HR= 0.82 (95% CI 0.66-1.01)
Harter 2020	DESKTOP III prospectively randomized trial	Eligibility criteria Relapsed histologically diagnosed	Secondary cytoreductive surgery	No surgery, physician's choice	Overall survival (secondary cytoreduction vs chemotherapy

	Funding: The AGO Study Group and others Setting: RCT, conducted according to the European Network for Gynaecological Oncological Trial Groups model A. Trial centers selected on the basis of experience in ovarian cancer studies and participation in previous trials in this field Data collection: sep 2010 – march 2015 Follow-up: median follow-up 69.8 months	epithelial ovarian cancer (palpable or visible on ultrasonographic imaging) or relapsed disease radiologically diagnosed at least 6. Months after the last course of initial platinum-based chemotherapy and a positive AGO score. Baseline patient characteristics Baseline characteristics well balanced between the two groups.	N=206	platinum-based chemotherapy n=201	alone) Median OS 53.7 months vs 46.0 months. hazard ratio for death 0.75 (95% CI 0.59-0.96; p=0.02)
Shi 2021	SOC-1 study, multicentre, open label, randomised controlled phase 3 trial Funding: Funds from Zhonshan Development Program (grant number 016) Setting: RCT, conducted in 4 primarily academic sites in China (Shanghai, Hangzhou, Shanghai, Guangzhou) Data collection: July 2012 – June 2019 Follow up: median FU = 36 months (interim OS analysis)	Eligibility criteria Women 18 years and older with platinum-sensitive, relapsed epithelial ovarian cancer, defined as platinum-free interval of at least 6 months between the end of first-line platinum-based chemotherapy and disease progression, with progression defined by RECIST v1.1. patients were assessed to likelihood to reach complete resection using the iMODEL combined with PET-CT imaging Baseline patient characteristics Age: Surgery: 55.2 (50.4–63.9) No surgery: 53.1 (47.7–59.4) Histology Serous grade 2-3: Surgery: 158 (87%) No surgery: 145 (83%) Other Surgery: 24 (13%) No surgery: 30 (17%) Baseline characteristics well balanced between the two groups.	Secondary cytoreductive surgery n=182	No surgery n=175	Interim Overall survival: 58.1 months in the surgery group vs 53.9 months in the no-surgery group. HR 0.82, 95% CI 0.57-1.19

Risk of bias tabel voor systematische reviews

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Marchetti, 2021	Yes	Yes	Yes	No	Not applicable	Yes	Unclear	Yes	Yes

- 514
- 515
- 516
- 517
- 518
- 519
- 520
- 521
- 522
- 523
- 524
- 525
- 526
- 527
- 528
- 529
- 530
- 531
1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
 2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
 3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
 4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
 5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
 6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Iadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
 7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I²)?
 8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
 9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

532

533 Risk of bias voor RCTs

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 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)
Coleman 2019	Study treatments were allocated sequentially from lists composed of random permuted blocks of random sizes of the study treatments. The list of treatments was prepared by the GOG Statistical and Data Center (Buffalo, NY, USA) and remained concealed during conduct of the study.	Unlikely	Likely	Likely	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Harter 2020	a covariate- adaptive randomization procedure according to Rosenberger and Lachin, which combines elements of the minimization approach with a biased coin technique.	Unclear	Likely	Likely	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Shi 2021	randomisation was done using permuted block randomisation (block size of six) and at the SGOG office with patient data checked by the principal investigator (RZ).	Unclear	Likely	Likely	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely

534

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

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Da Costa; 2016	Geen vergelijking tussen interventie en standaardbehandeling
Angioli; 2015	Geen vergelijking tussen interventie en standaardbehandeling

Zoekverantwoording

Search	Zoektermen Pubmed	Totaal Pubmed (26-11-2019+ 9 nov 2022)
#1	(((((ovary*[Title/Abstract] OR "Ovary"[MeSH Terms])) AND (((neoplas*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcin*[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR metasta*[Title/Abstract] OR malig*[Title/Abstract])) OR "Neoplasms"[MeSH Terms])))) OR (((("Neoplasms, Glandular and Epithelial"[Mesh] AND "Ovarian Neoplasms"[MeSH])))) OR "Ovarian epithelial cancer" [Supplementary Concept])) AND (((("Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh] OR "Recurrence"[Mesh])) OR (recurr*[Title/Abstract] OR relaps*[Title/Abstract] OR risk*[Title/Abstract] OR follow-up[Title/Abstract])))) AND (((("Cytoreduction Surgical Procedures"[Mesh]) OR (cytoreduct*[Title/Abstract] OR debulk*[Title/Abstract])))) AND (((("Antineoplastic Agents, Phytogenic" [Pharmacological Action]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR "Bevacizumab"[Mesh])) OR (bevacizumab*[Title/Abstract] OR avastin[Title/Abstract] OR paclitaxel*[Title/Abstract] OR carboplati*[Title/Abstract] OR chemo-therap*[Title/Abstract] OR chemotherap*[Title/Abstract]))	1899+ 415

544

545 **Bijlagen bij hoofdstuk**

546

547 **Geldigheid en Onderhoud**

548

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
	GOZON	2025	2027	2 jaarlijks	CRGO	Literatuur of nieuwe inzichten

549

550

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

551

552 **Indicatoren**

553

554 **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	Overige opmerkingen
1 ^e	<1 jaar	Er zal een klein percentage patiënten in aanmerking komen voor chirurgische behandeling. De kosten / het middelen beslag hiervan vallen in het niet bij de kosten en het middelen beslag van de systemische behandeling van deze patiënten		Voor adequate selectie van patiënten zal de intensiteit en de invulling van de follow-up moeten worden aangepast. Momenteel wordt gewerkt aan een richtlijnmodule die dat zal behandelen	Publicatie module	Richtlijn commissie	

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 met betrekking tot 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 kwaliteitsvisitatie, 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.

Ter autorisatie

555 **Doel en doelgroep**

556 Doelstelling

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

559

560 Doelgroep

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

563

564 **Methodologie richtlijnontwikkeling**

565 *Geldigheid*

566 Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijnmodules is een gynaecologisch
567 centrum verantwoordelijk. Voor de richtlijn ovariumcarcinoom is GOZON verantwoordelijk
568 (rapport revisie gynaecologische oncologische richtlijnen april 2018).

569

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

574

575 *Consultatie en autorisatie*

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

577 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)

578 Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

579 Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie & Oncologie (NVRO)

580 Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)

581 Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)

582 Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)

583 Beroepsvereniging Verpleegkundigen Verzorgen (V&VN)

584 Stichting Olijf

585 Patiëntfederatie Nederland

586

587 *Algemene gegevens*

588 De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland)
589 en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

590

591

Samenstelling werkgroep

I.A. Boere	internist-oncoloog	Erasmus MC, Rotterdam
D. Boll (tot sept 2023)	gynaecoloog-oncoloog	Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
T.Bosse	patholoog	LUMC, Leiden
W.J. van Driel	gynaecoloog-oncoloog	AvL/NKI, Amsterdam
C.G. Gerestein	gynaecoloog-oncoloog	UMC Utrecht
M.M.H.F. Kamps	verpleegkundig specialist	Maastricht UMC+/V&VN
L. Konijn	radioloog	Amsterdam UMC, Amsterdam
A. van der Kolk (tot nov 2022)	Patiëntvertegenwoordiger	Stichting Olijf
C.D. de Kroon	gynaecoloog-oncoloog	LUMC, Leiden
A.J. Krüse	gynaecoloog-oncoloog	Isala Klinieken, Zwolle
S. Lambrechts	gynaecoloog-oncoloog	Maastricht UMC+
A. Leon Del Castillo	patholoog	AvL/NKI, Amsterdam
I.E.A.M. van Loon (tot sept 2023)	verpleegkundig specialist	Amphia Ziekenhuis, Breda
M. Oomens (vanaf sept 2023)	Patiëntvertegenwoordiger	Stichting Olijf
P.B. Ottevanger	internist-oncoloog	Radboudumc, Nijmegen
J.M.J. Piek (voorzitter)	gynaecoloog-oncoloog	Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
A.K.L. Reyners	internist-oncoloog	UMCG, Groningen
E.M. Roes	gynaecoloog-oncoloog	Erasmus MC, Rotterdam
E.E. Schaake	radiotherapeut	AvL/NKI, Amsterdam
H.P.M. Smedts	gynaecoloog-oncoloog	Amphia Ziekenhuis, Breda
A.M.J. Thijs	internist-oncoloog	Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
M. Thomeer	radioloog	Erasmus MC, Rotterdam
P.O. Witteveen	internist-oncoloog	UMC Utrecht

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door Olga van der Hel (adviseur methodologie), Hella Hamelers-Paulus (secretaresse) en Linda van der Heijden (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 c/a Kwaliteitsdocumenten, indien van toepassing. Geen van de belangen heeft tot een eventuele actie geleid.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen acties
I.A. Boere	internist-oncoloog	geen	geen	
D. Boll	gynaecoloog-oncoloog	onbetaald: - voorzitter cryo - bestuurslid WOG - lid commissie kwaliteitsdocumenten NVOG	geen	
T. Bosse	patholoog			
W.J. van Driel	gynaecologisch oncoloog	geen	geen	
C.G. Gerestein	gynaecoloog-oncoloog	voorzitter TWGO IKNL, niet betaald	geen	
M.M.H.F. Kamps	verpleegkundig specialist	Gastdocent HsZuyd opleidingen Vervolgopleidingen HBO-V minor, oncologie en paramedische diensten. Diensten worden betaald.	geen	
L.C.D. Konijn	AIOS radiologie	junior bestuurslid sectie abdomen Nederlandse Vereniging voor Radiologie (onbetaald)	geen	
C.D. de Kroon	gynaecoloog-oncoloog	Columnist Olijf, beantwoorden van vragen op kanker.nl	Extern gefinancierd onderzoek	
A.J. Krüse	gynaecoloog-oncoloog	geen	geen	
S. Lambrechts	gynaecoloog-oncoloog	Geen betaalde nevenwerkzaamheden. Onbetaalde werkzaamheden aanleunend tegen functie als gynaecoloog-oncoloog (o.a. organisatie landelijke anatomie cursus, organisatie IOTA echocursus).	geen	
A. Leon Del Castillo	Patholoog			
I.E.A.M. van Loon	verpleegkundig specialist	Geen	geen	
M. Oomens	Patiëntvertegenwoordiger			
P.B. Ottevanger	internist-oncoloog	Geen	geen	
J.M.J. Piek (voorzitter)	gynaecoloog-oncoloog	- Organisator Cobradagen congres - onderzoeker (ovariumcarcinoom) Radboudumc Maastricht UMC	geen	
A.K.L. Reyners	internist-oncoloog	Geen	geen	
E.M. Roes	gynaecologisch oncoloog	- CRGO herziening rl ovariumca, onbetaald	geen	

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen acties
		- CRGO herziening rI VIN, onbetaald - secretaris WTT, onbetaald - ontwikkeling van de consultkaart en keuzehulp ovariumcarcinoom, vacatievergoeding max €1000,-		
E.E. Schaake	radiotherapeut-oncoloog	deelname in enkele protocolcommissies zoals deze, onbetaald	geen	
H.P.M. Smedts	gynaecologisch oncoloog	Gastoperateurschap Catharina Ziekenhuis Eindhoven (betaald).	geen	
A.M.J. Thijs	internist-oncoloog	lid MEC-U	geen	
M. Thomeer	radioloog	geen	geen	
P.O. Witteveen	internist-oncoloog	geen	geen	

616

617

618 Inbreng patiëntenperspectief

619 Met Stichting Olijf heeft gedurende het ontwikkelproces contact plaatsgevonden over het
620 patiëntperspectief. De conceptrichtlijn wordt/is voor commentaar voorgelegd aan Stichting
621 Olijf en Patiëntenfederatie Nederland.

622

623 Implementatie

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

628

629 Werkwijze

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

632

633 *Knelpuntenanalyse*

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

636

637 *Uitgangsvragen en uitkomstmaten*

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

642

643 *Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur*

644 Er werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen
645 gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische
646 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.

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, redelijk, 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 redelijke 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.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

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

Commentaar- en autorisatiefase

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