

**Module 'Compleet gestadieerde laag stadium  
ovariumcarcinoom  
zonder adjuvante chemotherapie'  
(Richtlijn Ovariumcarcinoom)**

Houder: NVOG  
Datum: juli 2024

**Colofon****Auteurs**

E.M. Roes, gynaecoloog-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam  
C.G. Gerestein, gynaecoloog-oncoloog, UMC Utrecht  
A.J. Krüse, gynaecoloog-oncoloog, Isala Klinieken, Zwolle  
H.P.M.. Smedts, gynaecoloog-oncoloog, Amphia Ziekenhuis, Breda  
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](mailto: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 attentie 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](mailto:kwaliteit@nvog.nl)).

**Opdrachtgever**

© 2024 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](http://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**

Bij welke patiënten met een compleet gestadieerd laag stadium (I-IIa) ovariumcarcinoom kun je afzien van adjuvante chemotherapie?

**Inleiding**

Het belang van complete stadiering bij laag stadium ovariumcarcinoom is bekend uit de ICON en ACTION studie (Colombo et al. 2003; Trimbos et al. 2003). Adjuvante chemotherapie is zinvol bij de patiënten die geen complete stadiering hebben gehad. De definitie van complete stadiering bij ovariumcarcinoom is verwijderen van ovaria, tubae, uterus, omentum, pelviene en para-aortale lymfekliersampling en peritoneum bipten. Hoewel adjuvante chemotherapie bij patiënten met compleet gestadieerd FIGO stadium I ovarium carcinoom in Nederland geen standaard beleid is, is er de behoefte om antwoord te krijgen op de vraag bij welke patiënten met een compleet gestadieerd laag stadium (I-IIa) ovariumcarcinoom afgezien kan worden van adjuvante chemotherapie.

In de afgelopen jaren zijn er aanwijzingen dat voor bepaalde subgroepen met een FIGO stadium I ovariumcarcinoom adjuvante chemotherapie een overlevingswinst geeft. In een aantal Nederlandse ziekenhuizen wordt hiervoor de ESMO ESGO richtlijn uit 2019 gevolgd (Colombo 2019).

Voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag werd een literatuur search verricht waarbij de ESMO ESGO richtlijn naast deze resultaten werd gelegd.

**Zoeken en selecteren**

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

- P Patiënten met laag stadium (I-IIa) ovariumcarcinoom na complete stadiering
- I Adjuvante chemotherapie
- C Geen adjuvante chemotherapie
- O Overleving, (bijwerkingen)

**Relevante uitkomstmaten**

De werkgroep achtte "progression free survival" en "overall survival" voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

**Zoeken en selecteren (Methode)**

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Central Register of Controlled Trials (via Wiley) is op 17-10-2022 met relevante zoektermen gezocht naar ovariumcarcinoom, stadiering, chemotherapie, Engelstalig. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 655 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: ovariumcarcinoom, stadiering, chemotherapie, Engelstalig, full tekst beschikbaar.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 22 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 20 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 2 studies definitief geselecteerd.

### Resultaten

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

### **Samenvatting literatuur**

Er werd één studie geïncludeerd die voldeed aan de zoekcriteria, Lawrie 2015. Het is een systematische review, waarin eerdere RCT's zijn meegenomen.

De Cochrane review van Lawrie heeft de volgende RCT's meegenomen: Trimbos 2003 (ACTION), Colombo 2003 (ICON1), Trope 2000, Bolis 1995, Young 1990.

### Resultaten

#### 5 en 10-jaars overall survival

Uit de systematische review en meta-analyse van Lawrie (2015) blijkt dat de 5 en 10 jaars overall survival significant verbetert voor de patiënten met laag stadium ovariumcarcinoom (I-IIA) als ze adjuvante chemotherapie krijgen, 5 jaars overall survival (o.b.v. 3 studies) HR 0.71 95%CI 0.53-0.93; en de 10 jaars overall survival (ICON/ACTION) HR 0.72 95%CI 0.57-0.92). Door de auteurs wordt de term optimale stadiering i.p.v. complete stadiering gebruikt. Het is belangrijk te realiseren dat niet alle patiënten volgens eerder genoemde definitie compleet gestageerd zijn. De histologische subtypes waren mn graad 2 en graad 3 ovariumcarcinomen.

#### 5 en 10-jaars progressie vrije overleving

De progressie vrije overleving na 5 en 10 jaar is eveneens beter voor de patiënten die adjuvante chemotherapie krijgen, 5-jaars progressie vrije overleving (4 studies) HR 0.67 95%CI 0.53-0.84; en de 10-jaars progressie vrije overleving (2 studies) HR 0.67 95%CI 0.53-0.83).

#### Subgroep analyse; optimale stadiering

Bij verdere subgroep analyse waarin gekeken is naar optimale stadiering vs. onvolledige stadiering wordt gezien dat adjuvante chemotherapie een significant betere progressie vrije overleving na 5 en 10 jaar geeft, indien er geen optimale stadiering heeft plaatsgevonden; HR 0.64 95%CI [0.50, 0.82] en HR 0.65 95%CI [0.52, 0.83]. De 10 jaar ziekte specifieke overleving was ook beter voor de patiënten die niet optimaal gestadieerd waren HR 0.58 (95% CI 0.35-0.96), eveneens was er minder sterfte aan ovariumcarcinoom bij de niet-optimaal gestageerde patiënten (HR 0.70 95% CI 0.54-0.92). Voor de optimaal gestadieerde patiënten werd dit algehele en progressie vrije overlevingsvoordeel niet gevonden.

#### Subgroep analyse; laag/hoog risico

Een subgroep analyse binnen de ICON1 studie naar laag/intermediate vs. hoog risico, toont dat adjuvante chemotherapie bij patiënten met een hoog risico profiel (graad 3) een betere overleving geeft; 10-jaars overall survival HR 0.52 [0.33, 0.81]; 10-jaars progressie vrije overleving 0.64 [0.46, 0.90]).

### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat 5 jaars overleving is met 1 niveau verlaagd gezien het feit dat niet alle geïncludeerde studies aan het criterium complete stadiering voldeden (indirectheid).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat 5jaars overleving in de subgroep compleet gestadieerde patiënten met laag stadium ovariumcarcinoom is met 2 niveaus verlaagd gezien de imprecisie (laag aantal patiënten) en indirectheid (niet alle patiënten zijn compleet gestadieerd).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat 5jaars overleving in de subgroep compleet gestadieerde patiënten met laag stadium ovariumcarcinoom is met 1 niveau verlaagd gezien de imprecisie (laag aantal patiënten).

### **Conclusies**

<b>redelijk GRADE</b>	<p>Adjuvante chemotherapie bij patiënten met een laagstadium ovariumcarcinoom geeft een betere 5 en 10 jaars overleving. Let op dit betreft de gehele groep van zowel compleet gestadieerde en niet compleet gestadieerde patiënten.</p> <p><i>Bron: Lawrie, 2015</i></p>
<b>laag GRADE</b>	<p>Adjuvante chemotherapie bij patiënten met een laag stadium ovariumcarcinoom met een hoog risico profiel (graad 3) geeft een significante betere 5 en 10 jaars overleving (subgroep analyse) Let op dit betreft zowel compleet gestadieerde en niet compleet gestadieerde patiënten.</p> <p><i>Bron: Lawrie, 2015 (ICON-1)</i></p>
<b>redelijk GRADE</b>	<p>Adjuvante chemotherapie bij patiënten met een laag stadium ovariumcarcinoom met een laag risico profiel (graad 1) die compleet gestadieerd zijn geeft geen significante betere 5 en 10 jaars overleving. (subgroep analyse)</p> <p><i>Bron: Lawrie, 2015 (ACTION)</i></p>

### **Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling**

#### **Subgroep hooggradig sereus**

De Cochrane systematische review van Lawrie 2015, toont op basis van resultaten van de ICON1 aan dat de hoog risico groep (IA graad 3, IB / IC graad 2-3, clear cell tumoren) meer baat hebben bij chemotherapie versus observatie, HR 0.52 [0.33-0.81] versus HR 0.91 {0.49-1.69} voor 10 jaar overall survival.

Echter, subgroep analyse (op basis van de ACTION en ICON1 trial) kon geen overlevingswinst aantonen voor adjuvante chemotherapie in een goed gestadieerde groep patiënten, 32% van de patiënten in deze studies had een ovariumcarcinoom van het hooggradig sereuse type. In de ICON1 trial zijn er geen data over complete stadiering.

In de ACTION trial werd er in een subanalyse van 10 jaars ziekte specifieke overleving een gunstig effect gezien van adjuvante chemotherapie versus observatie in de ongestadieerde groep (HR 0.58 [0.38-0.96]), vergeleken met een HR van 1.58 [0.61-4.09] in de groep die wel compleet gestadieerd was.

Ook in de onderstaand beschreven retrospectieve studies zijn alle histologische subtypes inclusief hooggradig sereuse tumoren geïnccludeerd.

Echter er zijn niet altijd subgroep analyses voor het hooggradig sereuse of andere types beschikbaar.

In de retrospectieve studie van Van Baal 2019 met Nederlandse data tussen 2002 en 2014 wordt er voor de groep patiënten met compleet gestadieerd ovariumcarcinoom st IC van het hooggradige (graad 3) sereuse type een significant overlevingsvoordeel gezien voor de patiënten die adjuvante chemotherapie krijgen; 5-jaars recidief vrije overleving was 81% na adjuvante chemotherapie en 59% na complete stadiering zonder chemotherapie.

In de retrospectieve studie van Frielink 2016 kreeg 40% (54/135) van de patiënten met een FIGO I-IIA ovariumcarcinoom adjuvante chemotherapie, en was 50% compleet gestadieerd. De kans op stadiering werd beïnvloed door gevorderde leeftijd, comorbiditeit, verwijzend ziekenhuis en daarmee is er een kans op bias. In deze studie werd voor de graad III tumoren een betere 5-jaars overleving gezien voor adjuvante chemotherapie versus geen adjuvante chemotherapie (90 versus 46%). Dit effect bleef overeind na Cox regressie analyse voor complete stadiering, HR 12.1; 95% CI 1.3-115).

In het nationale retrospectieve cohort van Nederlandse data van Kleppe et al. 2016 was bij 49.6% van de in totaal 3658 patiënten een complete stadiering inclusief lymfekliersampling verricht. Zij vonden een relatief betere overleving bij de gestadieerde versus de niet gestadieerde groep, ook na correctie voor stadium, graad, histologisch type en leeftijd (89 versus 82%, RER (relatief excess risico) op overlijden van 0.64 (95% CI 0.52-0.78). Echter, in de groep waarbij > 10 lymfeklieren waren verwijderd, evenals in de hoog risico groep (stadium IC – 2A en / of graad 3, en / of clear cell histologie), werd er geen verschil gevonden in relatieve overleving tussen wel / geen adjuvante chemotherapie.

In de retrospectieve Japanse studie van Shimizu 2015 waarin 265 patiënten met stadium I ovariumcarcinoom werden geïnccludeerd, was er geen significant verschil in ziekte vrije en overall overleving tussen de groep die wel en geen chemotherapie had gekregen. Echter, in een subgroep analyse van de groep patiënten met een intra-operatieve kapselruptuur werd een significant betere ziektevrije overleving gezien voor adjuvante chemotherapie.

In een multivariate analyse van de meest recente multicenter retrospectieve cohortstudie van Imterat 2022 is een incomplete stadiering en fertiliteitssparende stadiering een onafhankelijke risicofactor voor slechtere ziektevrije overleving (HR 1.95, 95% CI 1.27-2.99 en HR 2.47, 95% CI 1.63-3.75, respectievelijk).

Concluderend is adjuvante chemotherapie te adviseren bij alle (wel en niet compleet gestadieerde) patiënten met een FIGO stadium IC of hoger. Voor de patiënten met stadium IA en IB is de winst van adjuvante chemotherapie meer onzeker.

In de ESMO-ESGO richtlijn wordt echter geadviseerd om bij alle (wel en niet compleet gestadieerde) patiënten met een hooggradig sereus type ovariumcarcinoom vanaf stadium IA adjuvante chemotherapie te adviseren.

### **Subgroep laaggradig sereus**

In de beschikbare studies zijn laaggradig sereuse ovariumcarcinomen wel meegenomen, het betreft echter kleine aantallen en er zijn geen subgroep analyses voor deze groep verricht. Daarom is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over de winst van adjuvante chemotherapie na complete stadiering voor de laaggradig sereuse ovariumcarcinomen.

In de ESMO-ESGO-richtlijn wordt geadviseerd om patiënten met een FIGO-stadium IA laaggradig (graad 1) sereus ovariumcarcinoom die compleet gestadieerd zijn geen adjuvante chemotherapie te geven.

Belangrijkste argument hiervoor is de afwezigheid van recidieven in de groep patiënten die geen chemotherapie hadden gekregen.

Voor de groep met FIGO IB / IC laaggradig sereuse ovariumcarcinomen wordt het advies gegeven om adjuvante chemotherapie af te wegen op individuele patiënt basis, vanwege de onzekere winst ervan.

### **Subgroep met clear cell carcinoom**

In de ICON1 studie werd het clearcell carcinoom in de high risk ingedeeld, en in die groep werd het grootste overlevingsvoordeel gezien indien adjuvante chemotherapie werd gegeven.

Verschillende retrospectieve studies zijn nadien verschenen:

Takada (2011) toonde in een klein retrospectieve studie (n=73) aan dat na complete stadiering er geen voordeel was bij stadium IA voor adjuvante chemotherapie.

Hogen (2017) liet in een kleine retrospectieve studie van compleet gestageerde patiënten (n=60); een voordeel van adjuvante chemotherapie zien op de PFS met een HR van 3.3 (95% CI 1.2-9.6) bij correctie voor st IB en IC vs st IA).

Nasioudis (2018) onderzocht bij 2325 patiënten met clear cell ovariumcarcinoom FIGO st I die compleet gestageerd waren of adjuvante chemotherapie een overlevingswinst gaf. Er werd een betere 5-jaars overall survival gezien van 89.25 vs 82.6%;  $p < 0.001$ . Adjuvante chemotherapie geeft in multivariate analyse een betere overleving (HR 0.59, 95%CI 0.45-0.78). Een subgroep analyse voor st IC alleen liet geen significant verschil in 5-jaars overall survival zien voor adjuvante chemotherapie, terwijl voor de st IA en st IB dit wel werd gezien. Dit verschil is waarschijnlijk te verklaren door de kleinere aantallen in de st IC groep. Een systematische review en meta analyse van Yin (2022) waarin bovenstaande studies zijn opgenomen liet geen verbetering in de overleving zien in de totale groep van vroeg stadium ovariumcarcinoom met clearcell type (n= 4553). Subgroep analyse suggereerde geen verbetering in de overleving voor adjuvante chemotherapie voor stadium IA en IB, maar een significant voordeel in 5-jaars overleving voor stadium IC. Aparte analyse van stadium IC2/3 liet een verbeterde overleving zien indien adjuvante chemotherapie werd gegeven maar met de kanttekening dat de groep die geen adjuvante chemotherapie kreeg klein was.

Concluderend is adjuvante chemotherapie bij clearcell carcinoom aan te bevelen bij een volledig gestadieerd FIGO stadium IC2/3 en II, bij IB/IC1 optioneel en kan bij stadium IA, na complete stadiering, adjuvante chemotherapie achterwege gelaten worden. Het gaat om beperkte data in een subgroep analyse. Deze conclusie komt overeen met de ESMO-ESGO richtlijn uit 2019.(Colombo 2019).

#### **Subgroep met mucineus ovarium carcinoom**

In een retrospectieve studie van 4811 patiënten over een periode van 11 jaar werd geen betere overleving gezien indien patiënten adjuvante chemotherapie kregen na de operatie. Er werd geen beschrijving gegeven van complete stadiering, als surrogaat marker werd verwijdering van meer dan 10 lymfeklieren genomen. Bij subgroepanalyse werd er geen betere vijfjaarsoverleving gezien t.a.v. gradering, wel/niet stadiering, en tussen 1A/1B en 1C. (Nasioudis 2019).

Een andere retrospectieve studie uit 2020 (Richardson 2020) met 2010 patiënten met mucineus ovariumcarcinoom kreeg 36% chemotherapie waarbij het niet zeker is hoeveel patiënten een complete stadiering ondergingen. Multivariate analyse liet een betere 10 jaarsoverleving zien voor een subgroep van high risk patiënten (St IC, gr 3, LVSI en maligne ascites); 74% vs. 51%. HR 58% voor de patiënten zonder chemo in de high risk groep (95% CI 1.05-2.38; p0.03). Er werd geen onderscheid gemaakt tussen expansie en infiltratieve mucineus carcinoom; de gradering kan voor beide groepen gebruikt zijn maar hoge gradering is meest waarschijnlijk alleen binnen de infiltratieve tumoren te vinden (Ameni-Boroujeni 2022).

Concluderend is o.b.v. deze studies, die na ESMO-ESGO richtlijn zijn verschenen, geen duidelijke uitspraak te doen over de winst van adjuvante chemotherapie, echter bij subgroep van high risk infiltratief mucineus st IC valt adjuvante chemotherapie te overwegen.

ESMO-ESGO richtlijn aanbeveling maakt een onderscheid tussen expansie en infiltratieve mucineuse ovariumcarcinomen. Bij de patiënten die compleet gestageerd zijn, is het advies om voor de patiënten met een infiltratieve tumor st IB/ IC en alle st. IIA adjuvante chemotherapie te geven (Colombo 2019)

#### **Subgroep met endometroid ovarium carcinoom**

Retrospectieve cohortstudie (Nasioudis 2020); 4538 patiënten met endometroid ovariumcarcinoom in de periode van 2004-2014, kreeg de helft van de patiënten adjuvante chemotherapie en was 80% chirurgisch gestageerd. Lymfklierdissectie werd gebruikt om patiënten met stadiering te identificeren. Er is geen informatie t.a.v. compleetheid van deze stadiering.

Binnen de gestageerde groep werd geen overlevingswinst van aanvullende chemotherapie bij FIGO IA-IC, graad 1 en FIGO IA/IB graad 2 gezien. Bij patiënten met een stadiering en een graad 3 tumor werd eveneens geen significant verschil in overleving gezien, waarschijnlijk t.g.v. kleine aantallen;

Concluderend is er o.b.v. deze retrospectieve studie geen uitspraak te doen over de toegevoegde waarde van chemotherapie bij het endometroid ovarium carcinoom. Echter het valt te overwegen om analoog aan het beleid bij andere hooggradige subtypes ovariumcarcinoom bij stadium IC adjuvante chemotherapie te overwegen. Dit is conform het advies vanuit de ESMO-ESGO richtlijn (2019) : Na complete stadiering (geen aanvullende chemotherapie FIGO IA graad 1-2 en overweeg af te zien van aanvullende chemotherapie bij FIGO IB en IC graad 1-2).



### **Subgroep met intra-operatieve kapselruptuur**

Vrouwen met FIGO stadium 1C ovariumcarcinoom met chemotherapie hadden significant betere DFS dan de groep zonder chemotherapie ( $P=0.01$ ). Dit gold ook voor de subgroep met FIGO1C clear cell carcinoom ( $p=0.004$ ) (Shimizu et al., 2015). Een meta-analyse van Pergialiotis et al. liet geen overlevingswinst zien van chemotherapie voor vrouwen met FIGO 1C ovariumcarcinoom. Echter deze meta-analyse betrof een studie populatie met verschillende histologische subtypen, hoog- en laaggradige tumoren en incompleet gestadieerde patiënten (Pergialiotis, 2022). → zie aanbeveling

### **Bijwerkingen chemotherapie**

De werkgroep adviseert om in de counseling over adjuvante chemotherapie mee te nemen dat het effect van adjuvante chemotherapie op de overleving afgewogen kan worden tegen verwachte bijwerkingen van de chemotherapie behandeling en de relatief beperkte winst bij compleet gestadieerd laag stadium clear cell, mucineus en endometroid ovariumcarcinoom.

### **Aanbeveling(en)**

**Geef adjuvante chemotherapie bij patiënten met een hooggradig sereus ovariumcarcinoom vanaf stadium IC.**

**Geef geen adjuvante chemotherapie bij compleet gestadieerd laaggradig sereus ovariumcarcinoom stadium IA, IB, IC.**

**Overweeg bij stadium IC1 clear cell ovarium carcinoom adjuvante chemotherapie.**

**Geef bij stadium IC2 & 3 clearcell ovarium carcinoom adjuvante chemotherapie.**

**Geef/overweeg bij hooggradig endometroid ovariumcarcinoom stadium IC adjuvante chemotherapie, analoog aan het hooggradig sereus ovariumcarcinoom.**

**Overweeg bij high-risk infiltratief mucineus ovariumcarcinoom stadium IC adjuvante chemotherapie te geven.**

**Overweeg bij hooggradig ovariumcarcinoom stadium IC1 door intra-operatieve kapselruptuur adjuvante chemotherapie.**

### **Kennislacunes**

-

## Literatuur

van Baal J.O.A.M., Van de Vijver K.K., Algera M.D., van der Aa M.A., Sonke G.S., W.J. van Driel W.J., Kenter G.G., Amant F.C., Lok C.A.R (2019). The effect of adjuvant chemotherapy on survival in patients with FIGO stage I high-grade serous ovarian cancer. *Gyn Oncology* 153(3):562-567.

Bolis G, Colombo N, S. Pecorelli S, Torri V, et al. (1995). Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica, *Ann. Oncol.* 6 (9), 887–893.

Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, et al. (2003). International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer, *J. Natl. Cancer Inst.* 95 (2), 125–132.

Frieling LM, Pijlman BM, Ezendam NP, Pijnenborg JM (2016). Clinical Practice of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Early-Stage Epithelial Ovarian Cancer. *Chemotherapy*;61(6):287-94.

Hogen L, Brar H, Covens A, Bassiouny D, et al. (2017) Is adjuvant chemotherapy beneficial for surgical stage I ovarian clear cell carcinoma? *Gynecol Oncol*;147(1):54-60.

Kleppe M, van der Aa MA, Van Gorp T, Slagen BF, Kruitwagen RF (2016). The impact of lymph node dissection and adjuvant chemotherapy on survival: A nationwide cohort study of patients with clinical early-stage ovarian cancer. *Eur J Cancer* ;66:83-90.

Momeni-Boroujeni A, Song J, Irshaid I, Strickland S. et al. (2022) Outcome-based Validation of Confluent/Expansile Versus Infiltrative Pattern Assessment and Growth-based Grading in Ovarian Mucinous Carcinoma. *Am J Surg Pathol*;46:1250–1259

Nasioudis D, Mastroyannis S.A., Albright B.B. Haggerty AF et al. (2018). Adjuvant chemotherapy for stage I ovarian clear cell carcinoma: Patterns of use and outcomes. *Gynecologic Oncology* 150 (2018) 14–18

Nasioudis D, Haggerty A.F., Giuntoli II R.L., Burger R.A. Adjuvant chemotherapy is not associated with a survival benefit for patients with early stage mucinous ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology* 154 (2019) 302–307

Pergialiotis V, Liatsou E, Rouvali A 1, Haidopoulos D et al (2022). Is There a Survival Benefit of Adjuvant Chemotherapy in Stage IC1 Epithelial Ovarian Cancer Patients? A Meta-Analysis *Curr. Oncol.*, 29, 5763–5773.

Shimizu D, Sato N, Sato T, Makino (2015) Impact of adjuvant chemotherapy for stage I ovarian carcinoma with intraoperative tumor capsule rupture. *J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 41, No. 3: 432–439, March 2015*

Takada T, Iwase H, Iitsuka C, Nomura H et al. (2012) Adjuvant Chemotherapy for Stage I Clear Cell Carcinoma of the Ovary. An Analysis of Fully Staged Patients. *Int J Gynecol Cancer*;22: 573-578.

Trimbos J.B., Vergote I, Bolis G, Vermorken J.B., et al. (2003). Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in ovarian neoplasm trial, *J. Natl. Cancer Inst.* 95 (2), 113–125.

Trope C, Kaern J, Hogberg T, Abeler V, et al. (2000). Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument, *Ann. Oncol.* 11 (3), 281–288.

Yin M, Yang J, Zhou H, Liu Q, Li S and Zhang X (2022) Impact of Adjuvant Chemotherapy on FIGO Stage I Ovarian Clear Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 12:811638.

## 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 ovariumcarcinoom.

## Methodologie richtlijnontwikkeling

### *Geldigheid*

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

GOZON zal minimaal tweejaarlijks de richtlijn toetsen aan de hand van nieuwe ontwikkelingen. Mochten er nieuwe ontwikkelingen zijn 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/of autorisatie en/of geen bezwaar*

De richtlijn is ter consultatie voorgelegd en 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) -> *geen bezwaar*

Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) -> *geen bezwaar*

Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)

Beroepsvereniging Verpleegkundigen Verzorgen (V&VN)

Stichting Olijf

Patiëntfederatie Nederland

### *Algemene gegevens*

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

## Samenstelling werkgroep

I.A. Boere	internist-oncoloog	Erasmus MC, Rotterdam
D. Boll (tot 1 augustus 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
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 1 augustus 2023)	verpleegkundig specialist	Amphia Ziekenhuis, Breda
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 belangenverstremgeling 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 commissie Kwaliteitsdocumenten, indien van toepassing. Geen van de belangen heeft tot een eventuele actie geleid.

Werkgroepid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen acties
I.A. Boere	internist-oncoloog	geen	x	
D. Boll	gynaecoloog-oncoloog	onbetaald: - voorzitter cryo - bestuurslid WOG - lid commissie kwaliteitsdocumenten NVOG	x	
T. Bosse	patholoog			
W.J. van Driel	gynaecologisch oncoloog	geen	x	
C.G. Gerestein	gynaecoloog-oncoloog	voorzitter TWGO IKNL, niet betaald	x	
M.M.H.F. Kamps	verpleegkundig specialist	Gastdocent HsZuyd opleidingen Vervolgopleidingen HBO-V minor, oncologie en	x	

		paramedische diensten. Diensten worden betaald.		
L.C.D. Konijn	AIOS radiologie	junior bestuurslid sectie abdomen Nederlandse Vereniging voor Radiologie (onbetaald)	x	
C.D. de Kroon	gynaecoloog-oncoloog	Columnist Olijf, beantwoorden van vragen op kanker.nl	Extern gefinancierd onderzoek	
A.J. Krüse	gynaecoloog-oncoloog	geen	x	
S. Lambrechts	gynaecoloog-oncoloog	Geen betaalde nevenwerkzaamheden. Onbetaalde werkzaamheden aanleunend tegen functie als gynaecoloog-oncoloog (o.a. organisatie landelijke anatomie cursus, organisatie IOTA echocursus).	x	
A. Leon Del Castillo	Patholoog			
I.E.A.M. van Loon	verpleegkundig specialist	Geen	x	
P.B. Ottevanger	internist-oncoloog	Geen	x	
J.M.J. Piek (voorzitter)	gynaecoloog-oncoloog	- Organisator Cobradagen congres - onderzoeker (ovariumcarcinoom) Radboudumc Maastricht UMC	x	
A.K.L. Reyners	internist-oncoloog	Geen	x	
E.M. Roes	gynaecologisch oncoloog	- CRGO herziening rl ovariumca, onbetaald - CRGO herziening rl VIN, onbetaald - secretaris WTT, onbetaald	x	

		- ontwikkeling van de consultkaart en keuzehulp ovariumcarcinoom, vacatievergoeding max €1000,-		
E.E. Schaake	radiotherapeut-oncoloog	deelname in enkele protocolcommissies zoals deze, onbetaald	x	
H.P.M. Smedts	gynaecologisch oncoloog	Gastoperateurschap Catharina Ziekenhuis Eindhoven (betaald).	x	
A.M.J. Thijs	internist-oncoloog	lid MEC-U	x	
M. Thomeer	radioloog	geen	x	
P.O. Witteveen	internist-oncoloog	geen	x	

### **Inbreng patiëntenperspectief**

Met Stichting Olijf heeft gedurende het ontwikkelproces contact plaatsgevonden over het patiëntperspectief. De conceptrichtlijn is voor commentaar en autorisatie voorgelegd aan Stichting Olijf en Patiëntenfederatie Nederland.

### **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 (GOZON) 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.

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

#### *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 conceptrichtlijn 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 conceptrichtlijn 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.



Algemene bijlage bij de richtlijnmodules voor de RL Epitheliaal Ovarium

**Geldigheid en Onderhoud**

Module <sup>1</sup>	Regiehouder(s) <sup>2</sup>	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn <sup>3</sup>	Frequentie van beoordeling op actualiteit <sup>4</sup>	Wie houdt er toezicht op actualiteit <sup>5</sup>	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling <sup>6</sup>
	GOZON	2024	2026	2 jaarlijks	CRGO	Literatuur of nieuwe inzichten

<sup>1</sup> Naam van de module

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

<sup>3</sup> Maximaal na vijf jaar

<sup>4</sup> (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

<sup>5</sup> regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

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



## Evidencetabel

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-

Study ID	Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lawrie 2015</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systematic review and meta-analysis</li> <li>• Conflict of interest reported: no known conflicts of interest.</li> <li>• Cochrane Gynaecological Cancer Specialized Register, Cochrane Central Register of Controlled</li> <li>• Trials (CENTRAL 2015, Issue 3), MEDLINE (1948 to March week 5, 2015), and EMBASE (1980 to week 14, 2015).</li> <li>• Included study design: RCTs</li> <li>• 4 studies included: ACTION, ICON1, Bolis 1995, Young 1990.</li> <li>• Cochrane review</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Early stage (I/IIa) epithelial ovarian cancer staged at laparotomy</li> </ul>	Adjuvant chemotherapy vs observation	<p><b>Overall survival:</b>            5 yr HR=0.71 95%CI 0.53-0.93 (3 studies)            10 yr HR=0.72 95%CI 0.57-0.92 ( 2 studies)</p> <p><b>Progression free survival:</b>            5 yr: HR= 0.67 95%CI 0.53-0.84 (4 studies)            10 yr: HR=0.67 95%CI 0.53-0.83 (2 studies)</p> <p><b>Overall survival by staging</b>  <b>Optimal staging</b>            5 yr OS: HR=1.22 95% CI 0.63-2.37 (2 studies)</p> <p>Suboptimal staging            5 yr OS: HR= 0.63 95%CI 0.46-0.85 (2 studies)</p> <p><b>Progression free survival by staging</b>  <b>Optimal staging</b>            5 yr PFS: HR= 0.67 95%CI 0.36-1.22 (2 studies)            10 PFS : HR= 0.73 95%CI 0.38-1.42 (1 study)</p> <p>Suboptimal staging            5 yr PFS: HR=0.64 95%CI 0.52-0.78 (3 studies)            10 PFS : HR= 0.65 95%CI 0.52-0.83 (2 studies)</p> <p><b>Disease specific survival by staging</b>  <b>Optimal staging</b>            10 yr: HR=1.58 95%CI 0.61-4.09 (1 study)  <b>Suboptimal staging</b>            10 yr: HR=0.58 95%CI 0.35-0.96 (1 study)</p> <p><b>Death from ovarian cancer by staging</b>  <b>Optimal staging</b>            10 yr: HR=1.55 95%CI 0.64-3.79 (2 studies)</p> <p>Suboptimal staging            10 yr HR=0.70 95%CI 0.54-0.92 (2 studies)</p>

- control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
  3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
  4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

## Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? <sup>1</sup>	Comprehensive and systematic literature search? <sup>2</sup>	Description of included and excluded studies? <sup>3</sup>	Description of relevant characteristics of included studies? <sup>4</sup>	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? <sup>5</sup>	Assessment of scientific quality of included studies? <sup>6</sup>	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? <sup>7</sup>	Potential risk of publication bias taken into account? <sup>8</sup>	Potential conflicts of interest reported? <sup>9</sup>
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Lawrie 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes

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 (Jadad 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, I<sup>2</sup>)?
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.

## Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Referentie	Reden voor exclusie
Frielink 2016	Retrospectief cohort. Er is wel een geselecteerde groep compleet gestadieerde patiënten.
Hogberg, 2001	Review, echter niet systematisch.
Hogen 2017	Retrospectief cohort, alleen clearcell carcinomen geïncludeerd. Kleine groep compleet gestadieerd, deels ook unilaterale kliersampling. Mogelijk selectie bias voor adjuvante chemotherapie
Imterat 2022	Multicenter retrospectief cohort. Heterogene chirurgische en chemotherapie protocollen.
Kitchener, 2005	Review echter niet systematisch, abstract van Elit et al. S
Kleppe 2016	Retrospectief cohort, nationale registratie studie, NL data
Nasioudis 2018	Retrospectief cohort, nationale registratie studie. Alleen clear cell carcinomen geïncludeerd. Wel duidelijke selectie compleet gestadieerde groep.
Nasioudis 2019	Retrospectief cohort, alleen mucineuze ovariumcarcinomen geïncludeerd.
Nasioudis 2020	Retrospectief cohort. Alleen endometrioide ovariumcarcinomen geïncludeerd. Geen duidelijke beschrijving chirurgische stadieringsprocedure.
Neilson 2009	Cochrane review; alleen abstract update 2015 en nieuw review (Lawrie) beschikbaar.
Pergialottis 2022	Systematische review en meta-analyse. Focus op intra-operatieve kapselruptuur. Geen specifieke analyses over complete stadiering en overleving.
Richardson 2020	Retrospectief cohort. Alleen mucineuze ovariumcarcinomen geïncludeerd. Onduidelijke beschrijving stadieringsprocedure.
Shimizu 2015	Retrospectief cohort. Heterogene groep, geen geselecteerde complete gestadieerde groep. Mogelijke selectiebias voor adjuvante chemotherapie.
Takada 2012	Retrospectief cohort. Alleen clear cell ovariumcarcinomen geïncludeerd. Compleet gestadieerde groep.
Van Baal 2019	Retrospectief cohort. Alleen hooggradig sereuze ovariumcarcinomen. Geselecteerde groep compleet gestadieerde patiënten.
Trimbos 2013	Geen systematische meta-analyse / review. Beschrijving ICON1 en ACTION trial.
Trope 2007	Systematische review, 4 RCT's geïncludeerd. Exclusie vanwege nieuwere systematische reviews beschikbaar.
Yin 2022	Systematic review over alleen clear cell ovariumcarcinomen. Geen gerandomiseerde trials, slechts retrospectieve cohorten geïncludeerd.

## Zoekverantwoording

Database searched	Platform	Years of coverage	Records	Records after duplicates removed
Medline ALL	Ovid	1946 - Present	516	511
Embase	Embase.com	1971 - Present	561	138
Cochrane Central Register of Controlled Trials*	Wiley	1992 - Present	17	6
<b>Total</b>			<b>1094</b>	<b>655</b>

\* Manually deleted abstracts from trial registries

No other database limits were used than those specified in the search strategies

### medline ALL Ovid 516

(\* exp Ovarian Neoplasms/ OR ((ovar\*) ADJ3 (tumor\* OR tumour\* OR cancer\* OR carcinom\* OR 77(observation\* OR (watchful ADJ3 wait\*) OR wait-and-see).ti. OR ((adjuvant\* OR post-surg\* OR after-surg\* OR postsurg\* OR post-operat\* OR after-operat\* OR postoperat\*).ab,ti. AND (chemotherap\*).ti.)) AND (exp survival/ OR exp mortality/ OR (surviv\* OR mortalit\*).ab,ti.)) AND (Systematic Review/ OR Meta-Analysis/ OR Randomized Controlled Trial/ OR exp Cohort Studies/ OR ((systematic\* ADJ3 review\*) OR meta-analy\* OR trial\* OR random\* OR rct OR cohort\* OR longitudinal\* OR retrospectiv\* OR prospectiv\*).ab,ti.) AND english.la.

### Embase.com 561

('ovary tumor'/exp/mj OR ((ovar\*) NEAR/3 (tumor\* OR tumour\* OR cancer\* OR carcinom\* OR neoplas\*)):ti) AND ('adjuvant chemotherapy'/mj OR 'adjuvant therapy'/mj OR observation/mj OR 'watchful waiting'/mj OR (observation\* OR (watchful NEAR/3 wait\*) OR wait-and-see):ti OR ((adjuvant\* OR post-surg\* OR after-surg\* OR postsurg\* OR post-operat\* OR after-operat\* OR postoperat\*):Ab,ti AND (chemotherap\*):ti)) AND (survival/exp OR mortality/exp OR (surviv\* OR mortalit\*):ab,ti) AND ('systematic review'/de OR 'meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'cohort analysis'/exp OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR ((systematic\* NEAR/3 review\*) OR meta-analy\* OR trial\* OR random\* OR rct OR cohort\* OR longitudinal\* OR retrospectiv\* OR prospectiv\*):ab,ti) NOT [conference abstract]/lim AND [english]/lim

### Cochrane CENTRAL 17

((ovar\*) NEAR/3 (tumor\* OR tumour\* OR cancer\* OR carcinom\* OR neoplas\*)):ti) AND ((observation\* OR (watchful NEAR/3 wait\*) OR "wait-and-see" ):ti) AND ((surviv\* OR mortalit\*):ab,ti)

## Bijlagen bij hoofdstuk

### Indicatoren

#### 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 <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
1 <sup>e</sup>	<1 jaar	nvt	nvt	nvt	nvt	Richtlijn commissie	nvt

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.