

Module HIPEC voor ovariumcarcinoom

Plaats Hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) in de behandeling van patiënten met een primair stadium III epitheliaal ovariumcarcinoom
Behorende bij de richtlijn Epitheliaal Ovariumcarcinoom

Leeswijzer:

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

Uitgangsvraag

Welke plaats heeft HIPEC in de behandeling van patiënten met een stadium III primair epitheliaal ovariumcarcinoom?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Geeft behandeling met cytoreductieve chirurgie en HIPEC een verlengde recidievrije overleving voor patiënten met een primair stadium III epitheliaal ovariumcarcinoom?
2. Geeft behandeling met cytoreductieve chirurgie en HIPEC een verlengde algehele overleving voor patiënten met een primair stadium III epitheliaal ovariumcarcinoom?
3. Geeft behandeling met cytoreductieve chirurgie en HIPEC meer toxiciteit dan behandeling zonder HIPEC?

Aanbeveling

Voor patiënten met primair FIGO stadium III ovariumcarcinoom bij wie behandeling met neo-adjuvante chemotherapie en intervaldebulking noodzakelijk is, dient behandeling met HIPEC te worden aangeboden zoals beschreven in de betreffende studie door van Driel et al., 2018.

Inleiding

Gevorderd stadium epitheliaal ovariumcarcinoom wordt behandeld door een combinatie van cytoreductieve chirurgie (debulking) en platinum-houdende chemotherapie (meestal carboplatin en paclitaxel). Er wordt ofwel een primaire debulking verricht waarna er aanvullend 6 kuren chemotherapie worden gegeven, of er wordt gestart met 3 kuren chemotherapie gevolgd door een interval debulking, waarna nog 3 kuren chemotherapie volgen (Wright et al., 2016). Het doel van de debulking operatie is om alle zichtbare ziekte te verwijderen, dit wordt een “complete debulking” genoemd. Wanneer na de operatie de restlaesies <1 cm zijn, wordt er gesproken van een “optimale debulking”. De hoeveelheid restziekte en debulkingsoperatie heeft een directe relatie met de overleving (Bristow, Tomacruz, Armstrong, Trimble, & Montz, 2002).

Het uitvoeren van een primaire debulking heeft de voorkeur. Wanneer een complete/optimale primaire debulking echter bij diagnose niet mogelijk wordt geacht, wordt er gekozen om te starten met neo-adjuvante chemotherapie en een intervaldebulking. Ondanks maximale behandeling, is de vijfjaarsoverleving van de totale groep patiënten met een ovariumcarcinoom in Nederland 37,5% (95% CI: 36,2-38,7) (Allemani et al., 2018).

Na een primaire debulking wordt de chemotherapie in de meeste gevallen intraveneus gegeven. Daarnaast zijn er gerandomiseerde studies die hebben aangetoond dat, wanneer de chemotherapie wordt gegeven via een peritoneale verblijfskatheter in aansluiting op een primaire complete of optimale debulking, dit tot een betere overleving leidt voor patiënten

met een stadium III ovariumcarcinoom (Armstrong et al., 2006; Jaaback, Johnson, & Lawrie, 2016). Omdat deze manier van toedienen van chemotherapie via een verblijfskatheter gepaard gaat met meer complicaties en bijwerkingen, is deze vorm van toediening niet algemeen geaccepteerd (Walker et al., 2006).

Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) is een techniek waarbij het gehele peritoneale oppervlak peroperatief wordt gespoeld met verwarmde chemotherapie. Theoretisch gezien is dit het meest effectief voor microscopisch achtergebleven restziekten na een debulkingoperatie en wordt er een betere intra-abdominale verdeling van de chemotherapie bereikt. Het verhitten van de chemotherapie geeft een versterkt cytotoxisch effect (Ohno, Siddik, Kido, Zwelling, & Bull, 1994). Recente literatuur laat zien dat HIPEC leidt tot een verbeterde overleving van een bepaalde groep patiënten met een hoog stadium ovariumcarcinoom.

In deze module willen we middels een gestructureerd literatuuronderzoek volgens de GRADE-methode vaststellen of deze procedure aan de behandeling van een gevorderd stadium primair epitheliaal ovariumcarcinoom moet worden toegevoegd.

Zoeken en selecteren

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

Zorgt een debulking met Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) (I) in vergelijking met een debulking (C) alleen voor een verbetering in overleving (O) bij patiënten met een ovariumcarcinoom (P)?

PICO

P: Patiënten met epitheliaal ovariumcarcinoom

I: Debulking gevolgd door HIPEC

C: Debulking

Selectie

Met de literatuursearch is aanvankelijk een bredere vraag uitgezet, zodat alle relevante literatuur gevonden en gescreend zou worden. Er werd geen uitkomstmaat (O) toegevoegd aan de zoektermen, om alle resultaten omtrent alle mogelijk uitkomstmaten mee te nemen in de eerste selectie.

Bij de uiteindelijke beoordeling van de artikelen zijn alleen de artikelen meegenomen die:

- betrekking hebben op de primaire behandeling van het ovariumcarcinoom (recidieven werden geëxcludeerd);
- patiënten includeren met stadium III ovariumcarcinoom, omdat deze theoretisch gezien de meeste baat hebben van behandeling met HIPEC (extra-ovariële ziekte verspreid buiten het bekken, zonder parenchymale ingroei in intra-abdominale organen of extra-abdominale ziekte);
- algehele- en recidiefvrije overleving meenemen als uitkomstmaat.

Vervolgens is de selectie gebaseerd op kwaliteit van het trialdesign. Gerandomiseerde fase III studies hadden de voorkeur, indien deze niet worden gevonden zullen ook gecontroleerde observationele studies worden meegenomen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte ziektevrjje en totale overleving kritieke uitkomstmaten voor de besluitvorming.

Er werd tevens gekeken naar toxiciteit.

Indien van toepassing:

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt.

- De ziektevrije overleving is de periode (in maanden) vanaf de debulking tot aan een klinisch of histologisch vastgesteld recidief of door ziekte veroorzaakte sterfte.
- De totale overleving is de periode (in maanden) vanaf de debulking tot aan ziekte veroorzaakte of niet-ziekte veroorzaakte sterfte.
- Incidentie van toxiciteit gerelateerd aan HIPEC.

Per uitkomstmaat:*Ziektevrije overleving*

De werkgroep definieerde een significante hazard-ratio/odds ratio als een relevant verschil.

Totale overleving

De werkgroep definieerde een significante hazard-ratio/odds ratio als een relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Pubmed werd er een literatuursearch uitgevoerd met de volgende zoektermen op 22-01-2018: hipec, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, hyperthermia, induced, fever therapy, induced hyperthermia, thermotherapy, therapeutic hyperthermia, local hyperthermia, Ovarian Neoplasms, ovarian neoplasm, ovarian tumor, ovarian tumour, ovarian cancer, ovarian malignancy, ovarian oncology, ovarian carcinoma, ovary cancer, ovaries cancer, cytoreduction, interval debulking, debulking. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlagen 6 en 7. De literatuursearch leverde 307 resultaten op. Er werd een eerste selectie van studies verricht op basis van het abstract. Er werd gekeken naar de volgende criteria: relevantie voor beantwoorden uitgangsvraag, het rapporteren van survivaldata, origineel onderzoek of systematisch review, studiepopulatie (ovariumcarcinoom hoog stadium).

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

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

Resultaten

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

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Bij de zoekstrategie en de evidencetabellen is de uitgebreide literatuursearch en selectie van artikelen beschreven. Van de 307 resultaten werden 54 artikelen voorgeselecteerd op basis van titel en abstract. Er werd 1 gerandomiseerde fase III studie geselecteerd, welke was gepowered op analyse van de recidievrije overleving (Van Driel et al., 2018). In deze studie werden 245 patiënten met een primair stadium III ovariumcarcinoom bij wie behandeling met neo-adjuvante chemotherapie en intervaldebulking noodzakelijk was na 3 kuren chemotherapie gerandomiseerd tussen een intervaldebulking met of zonder HIPEC (OVHIPEC-studie). In de studie-arm werd HIPEC uitgevoerd aan het eind van een complete/optimale debulking met gebruik van cisplatin (100 mg/m²) waarbij de spoeling bij een temperatuur van 40°C gedurende 90 minuten werd uitgevoerd. Om nierschade te voorkomen werd er tijdens de HIPEC en 6 uur hierna intraveneus natrium thiosulfaat gegeven. Na intervaldebulking met of zonder HIPEC, werden de patiënten behandeld met 3 kuren adjuvante chemotherapie. Patiënten werden gevolgd gedurende 5 jaar, met reguliere controles op specifieke tijden, inclusief geplande bepalingen van tumormarkers en CT-scans. Toxiciteit werd gescoord aan de hand van de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE). Kwaliteit van leven werd gemeten aan de hand van de volgende European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) vragenlijsten: de Core-30 vragenlijst (QLQ-C30), de ovariumcarcinoom-module (QLQ-OV28) en de colorectaal carcinoom-module (QLQ-CR38).

Resultaten

Ziektevrije en algehele overleving

De multicenter fase III studie, uitgevoerd door Van Driel et al., heeft patiënten met een primair stadium III ovariumcarcinoom gerandomiseerd om een intervaldebulking met of zonder HIPEC te ondergaan. De studie had een open-label design, waarbij patiënten na 3 kuren neo-adjuvante chemotherapie peroperatief werden gerandomiseerd, wanneer een complete of optimale debulking was bereikt. Er werden 122 patiënten behandeld met HIPEC met cisplatin (100 mg/m²) gedurende 90 minuten. In de intervaldebulking-groep (de controle-arm), had 89% een recidief, vergeleken met 81% in de groep behandeld met intervaldebulking en HIPEC (HIPEC-arm) (HR 0,66; 95% BI, 0,50-0,87; p=0,003). De mediane recidievrije overleving was 10,7 maanden in de controle-arm en 14,2 maanden in de HIPEC-arm (Van Driel et al., 2018).

Bij een mediane follow-up van 4,7 jaar was 62% in de controle-arm en 50% in de HIPEC-arm overleden (HR 0,67; 95% BI, 0,48-0,94; p=0,02). De mediane overleving was 33,9 maanden in de controle-arm en 45,7 maanden voor de HIPEC-arm.

De driejaarsoverleving in de OVHIPEC-1 studie was 48% (95% Betrouwbaarheidsinterval [BI] 39 tot 58) in de controle-arm en 62% (95% BI 54 tot 72) in de HIPEC-arm.

Toxiciteit

Uit de studie van Van Driel et al. blijkt dat behandeling met HIPEC gepaard ging met een langere OK-tijd veroorzaakt door de toevoeging van HIPEC (mediane OK duur: 192 min. vs. 338 min.), en een dag IC-opname. Ernstige toxiciteit (graad 3-4) werd gezien in 30 patiënten (25%) in de controle-arm, en in 32 (27%) in de arm behandeld met intervaldebulking en HIPEC. Eén patiënt in de controlegroep overleed binnen 30 dagen na de operatie.

In totaal werd er bij 59 patiënten een darmresectie uitgevoerd (30 in de controlegroep, 29 in de HIPEC-groep). Binnen de groep die een darmresectie onderging, werd er vaker een stoma geplaatst in de groep die HIPEC onderging (21/29 patiënten [72%] vs 13/30 [43%], p=0,04). Alhoewel er geen bewijs is dat een anastomose na HIPEC ook daadwerkelijk leidt tot meer

complicaties, zijn de precieze redenen voor het aanleggen van een - al dan niet tijdelijk - stoma niet bekend.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de ziektevrije overleving werd gedefinieerd als “hoog”. Er is één gerandomiseerde studie uitgevoerd met hoge kwaliteit.

De bewijskracht voor de algehele overleving werd gedefinieerd als “hoog”. Er is één gerandomiseerde studie uitgevoerd met hoge kwaliteit.

De bewijskracht voor toxiciteit gerelateerd aan HIPEC werd gedefinieerd als “matig”. Er is één gerandomiseerde studie uitgevoerd met hoge kwaliteit, die niet primair gepowered was op toxiciteit.

Conclusies

Hoog GRADE	Bij patiënten met een primair stadium III ovariumcarcinoom bij wie na behandeling met neo-adjuvante chemotherapie een complete of optimale intervaldebulking mogelijk is, geeft een behandeling met een complete/optimale intervaldebulking in combinatie met HIPEC een betere ziektevrije overleving dan complete/optimale intervaldebulking alleen. Van Driel, 2018
Hoog GRADE	Bij patiënten met een primair stadium III ovariumcarcinoom bij wie na behandeling met neo-adjuvante chemotherapie een complete of optimale intervaldebulking mogelijk is, geeft een behandeling met een complete/optimale intervaldebulking in combinatie met HIPEC een betere algehele overleving dan complete/optimale intervaldebulking alleen. Van Driel, 2018
Matig GRADE	Er zijn geen redenen om aan te nemen dat behandeling met complete/optimale intervaldebulking in combinatie met HIPEC leidt tot meer bijwerkingen en complicaties dan complete/optimale intervaldebulking alleen, wanneer de juiste maatregelen genomen worden. Van Driel, 2018

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Overwegingen

Ondanks maximale behandeling middels een complete of optimale debulking en platinumbevattende chemotherapie, heeft 80% van de patiënten met een hoog stadium ovariumcarcinoom binnen 2 jaar een recidief.

In een gerandomiseerde studie leidde behandeling met intervaldebulking en HIPEC tot langere ziektevrije en algehele overleving vergeleken met behandeling zonder HIPEC (Van Driel et al., 2018). Ook prospectieve case-controle studies met lagere patiëntaantallen lieten een winst in ziektevrije en algehele overleving zien, hoewel vaak de mediane overleving niet werd bereikt, en overleving werd weergegeven in percentage na een bepaalde periode.

Bovendien geven deze studies een hoog risico op selectiebias (Cascales-Campos et al., 2014; Fagotti et al., 2012; Gori et al., 2005; Kim et al., 2010; Ryu et al., 2004; Warschkow et al., 2012). Ondanks deze beperking in de literatuur, wordt er uitgegaan van een verbetering in overleving voor patiënten behandeld met een debulking en HIPEC, zonder dat dit gepaard gaat met meer (postoperatieve) toxiciteit.

De bovengenoemde studies includeren patiënten met verschillende ziektestadia, waarbij patiënten worden behandeld met HIPEC in combinatie met een primaire of een intervaldebulking. HIPEC wordt uitgevoerd met verschillende middelen en doseringen. Bovendien wordt HIPEC in de meerderheid van de gevallen uitgevoerd wanneer er een complete of optimale debulking werd bereikt. In deze richtlijn worden aanbevelingen gedaan op basis van gerandomiseerde studies. In de gerandomiseerde studie die in deze richtlijn is beoordeeld werden enkel patiënten geïnccludeerd met stadium III ziekte, die door uitgebreidheid van ziekte een intervaldebulking moesten ondergaan. Het advies is gericht op deze specifieke groep patiënten. In de studie is een leeftijdsgrens aangehouden van 76 jaar, alhoewel het in de praktijk zinvoller lijkt om te kijken naar de performance status zoals weergegeven met behulp van de WHO-classificatie WHO 0-1 wat ook één van de inclusiecriteria was.

Op basis van de bewijskracht van de huidige literatuur, wordt aanbevolen om behandeling met HIPEC aan te bieden in combinatie met een intervaldebulking, wanneer een complete of optimale intervaldebulking wordt bereikt. Deze aanbeveling geldt voor patiënten met stadium III ziekte waarbij vanwege uitgebreidheid van de ziekte een uitgebreide primaire debulking niet haalbaar wordt geacht. HIPEC dient te worden uitgevoerd met gebruik van cisplatin als spoelmiddel, met een dosering van 100 mg/m² en een abdominale temperatuur van 40°C gedurende 90 minuten, waarbij volgens protocol natrium thiosulfaat wordt toegediend ter preventie van nefrotoxiciteit.

Aanbeveling

Voor patiënten met primair FIGO stadium III ovariumcarcinoom bij wie behandeling met neo-adjuvante chemotherapie en intervaldebulking noodzakelijk is, dient behandeling met HIPEC te worden aangeboden zoals beschreven in de betreffende studie door van Driel et al., 2018.

Kennislacunes

Welke plaats heeft HIPEC in de behandeling van patiënten met een stadium III primair epitheliaal ovariumcarcinoom?

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden.

Kennislacune:

Het effect van HIPEC voor patiënten die een primaire debulking ondergaan, is onvoldoende onderzocht.

Literatuur

- Allemani, C., Matsuda, T., Di Carlo, V., Harewood, R., Matz, M., Niksic, M., . . . Coleman, M. P. (2018). Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*, *391*(10125), 1023-1075. doi:10.1016/s0140-6736(17)33326-3
- Armstrong, D. K., Bundy, B., Wenzel, L., Huang, H. Q., Baergen, R., Lele, S., . . . Burger, R. A. (2006). Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*, *354*(1), 34-43. doi:10.1056/NEJMoa052985
- Bristow, R. E., Tomacruz, R. S., Armstrong, D. K., Trimble, E. L., & Montz, F. J. (2002). Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*, *20*(5), 1248-1259. doi:10.1200/jco.2002.20.5.1248
- Cascales-Campos, P. A., Gil, J., Gil, E., Feliciangeli, E., Gonzalez-Gil, A., Parrilla, J. J., & Parrilla, P. (2014). Treatment of microscopic disease with hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy after complete cytoreduction improves disease-free survival in patients with stage IIIC/IV ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*, *21*(7), 2383-2389. doi:10.1245/s10434-014-3599-4
- Fagotti, A., Costantini, B., Petrillo, M., Vizzielli, G., Fanfani, F., Margariti, P. A., . . . Scambia, G. (2012). Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a case-control study on survival in patients with two year follow-up. *Gynecol Oncol*, *127*(3), 502-505. doi:10.1016/j.ygyno.2012.09.020
- Gori, J., Castano, R., Toziano, M., Habich, D., Staringer, J., De Quiros, D. G., & Felci, N. (2005). Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, *15*(2), 233-239. doi:10.1111/j.1525-1438.2005.15209.x
- Jaaback, K., Johnson, N., & Lawrie, T. A. (2016). Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(1), Cd005340. doi:10.1002/14651858.CD005340.pub4
- Kim, J. H., Lee, J. M., Ryu, K. S., Lee, Y. S., Park, Y. G., Hur, S. Y., . . . Kim, S. J. (2010). Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using paclitaxel in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol*, *101*(2), 149-155. doi:10.1002/jso.21448
- Ohno, S., Siddik, Z. H., Kido, Y., Zwelling, L. A., & Bull, J. M. (1994). Thermal enhancement of drug uptake and DNA adducts as a possible mechanism for the effect of sequencing hyperthermia on cisplatin-induced cytotoxicity in L1210 cells. *Cancer Chemother Pharmacol*, *34*(4), 302-306.
- Ryu, K. S., Kim, J. H., Ko, H. S., Kim, J. W., Ahn, W. S., Park, Y. G., . . . Lee, J. M. (2004). Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, *94*(2), 325-332. doi:10.1016/j.ygyno.2004.05.044
- van Driel, W. J., Koole, S. N., Sikorska, K., Schagen van Leeuwen, J. H., Schreuder, H. W. R., Hermans, R. H. M., . . . Sonke, G. S. (2018). Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, *378*(3), 230-240. doi:10.1056/NEJMoa1708618
- Walker, J. L., Armstrong, D. K., Huang, H. Q., Fowler, J., Webster, K., Burger, R. A., & Clarke-Pearson, D. (2006). Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, *100*(1), 27-32. doi:10.1016/j.ygyno.2005.11.013
- Warschkow, R., Tarantino, I., Lange, J., Muller, S. A., Schmied, B. M., Zund, M., & Steffen, T. (2012). Does hyperthermic intraoperative chemotherapy lead to improved

outcomes in patients with ovarian cancer? A single center cohort study in 111 consecutive patients. *Patient Saf Surg*, 6(1), 12. doi:10.1186/1754-9493-6-12

Wright, A. A., Bohlke, K., Armstrong, D. K., Bookman, M. A., Cliby, W. A., Coleman, R. L., . . . Edelson, M. I. (2016). Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol*, 143(1), 3-15. doi:10.1016/j.ygyno.2016.05.022

Overzicht literatuur

Studie referentie ¹	Patiënten		Chirurgie	% complete/optimale debulking	HIPEC spoelmiddel	Dosering	Duur HIPEC (min)	Temp HIPEC (°C)	mediane OS	Effect OS HR (95%BI)	% overleving	median e RFS	Effect RFS HR (95%BI)	% ziektevrije overleving
van Driel et al	prim EOC	st III	Interval-debulking	97,5%	Cisplatin	100 mg/m ²	90	40	45.7	0,67 (0,48-0,94)	5-jaar OS: 40,9%	14,2	0,66 (0,50-0,87)	5-jaar RFS: 9,5%
Gori et al.	prim EOC	st IIIB/IIIC	Primaire debulking	100%	Cisplatin	100 mg/m ²	60		64.4					
Kim et al.	prim EOC	st Ic-IIIC	primaire debulking	68,40%	Paclitaxel	175 mg/m ²	90	43-44	NR	0,147 p=0,0023	5-jaar OS: 84,21%	NR	0,389 p=0,0381	5-jaar RFS: 63,16%
Ryu et al.	prim EOC	st Ic-IIIC	primaire debulking	84,20%	Carboplatin, interferon-α	350 mg/m ² , 5.000.000 IU/m ²	90	43-44	NR		5-jaar OS: 63,4%	48,7		
Warchskow et al	prim of rec EOC	st IIa-IV	primaire of interval-debulking	100%	Cisplatin	50 mg/m ²	90	42	NR	0,98 (0,32-2,97)	5-jaar OS: 72,5%			
Fagotti et al.	rec. EOC	st I-IV	Primaire debulking	100%	Oxaliplatin	460 mg/m ²	30	41.5	NR		5-jaar OS: 68,4%	15		
Cascales-Campos et al.	prim EOC	st IIIC-IV	Primaire of interval-debulking	100%	Paclitaxel	60 mg/m ²	60	42	NR	8,77 (95%CI 2,76-14,42)		NR		3-jaars RFS: 63%
Deraco et al	prim EOC	st IIIB-IV	pimaire debulking	100%	cisplatin, doxorubicine	40 mg/l, 15 mg/l	90	42.5	NR		5-jaar OS: 60,7%	30		5-jaar RFS: 15,2%

prim = primair; rec = recidief; OS: overall survival; RFS=recidief vrije overleving; HR=Hazard Ratio

Geldigheid en Onderhoud

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijnmodules is een gynaecologisch centrum verantwoordelijk. Voor de richtlijn epitheliaal ovariumcarcinoom is GOZON (Maastricht, Nijmegen, Eindhoven) 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 kwaliteitsdocumenten en de pijler oncologie van de NVOG.

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Behandeling hoog stadium	GOZON	2018			NVOG	

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

Bijlagen bij module Behandeling hoog stadium Ovariumcarcinoom – plaats HIPEC

Implementatieplan

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.

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
	<1 jaar	Toename kosten van €15.500		Meer concentratie van zorg, kwaliteitscontrole	Publicatie richtlijn, implementatie in gynaecologisch-oncologische centra, vergoeding	Beroepsvereniging, organisatie van zorg, zorgverzekeraars

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

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

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

Evidencetabellen

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	year	risk of bias	Inconsistency	indirectness	Imprecision	Other considerations	No. of patients with HIPEC	No. of patients in control	Relative effect (95% CI)	Absolute effect (m)		
Recurrence-free survival												
1	randomized trial	no serious	no serious inconsistency	no indirectness	no imprecision	none	122	123	0,67 (0,48-0,94)	11,8	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Overall Survival												
1	randomized trial	no serious	no serious inconsistency	no indirectness	no imprecision	none	122	123	0,66 (0,50-0,87)	3,5	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Toxicity												
1	randomized trial	no serious	no serious inconsistency	no indirectness	Serious imprecision ¹	none	122	123			⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL

¹Due to underpowered analysis

Domain	van Driel et al, 2018
Random sequence generation (selection bias)	+
Allocation concealment (selection bias)	+
Blinding of outcome assessment (detection bias)	?
Incomplete outcome data (attrition bias)	+
Selective reporting (reporting bias)	+
Other bias	+

Exclusietabel

Exclusie na lezen volledig artikel

	N
Design	
Retrospective design	19
Prospective observational	11
Review	9
Prospective phase II	9
Retrospective case control	4
Prospective case control	2
Total	54

Zoekverantwoording

Search	Zoektermen	Totaal
#4	Search #1 AND #2 AND #3	307
#3	cytoreduct* [tiab] OR interval deflat* [tiab] OR debulk* [tiab]	13073
#2	Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR ovarian neoplasm* [tiab] OR ovarian tumor* [tiab] OR ovarian tumour* [tiab] OR ovarian cancer* [tiab] OR ovarian malign* [tiab] OR ovarian oncolog* [tiab] OR ovarian carcinom* [tiab] OR ((ovary [tiab] OR ovaries [tiab]) AND cancer [tiab])	983476
#1	hipec [tiab] OR hyperthermic intraperitoneal chemotherap* [tiab] OR hyperthermia, induced [mesh] OR fever therap* [tiab] OR induced hypertherm* [tiab] OR thermotherap* [tiab] OR therapeutic hypertherm* [tiab] OR local hypertherm* [tiab]	32296

Colofon

Auteurs

S.N. Koole (Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam)

W.J. van Driel (Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam)

E.M. Roes (Erasmus Medisch Centrum)

P.O. Witteveen (Universitair Medisch Centrum Utrecht)

D. Boll (Catharina Ziekenhuis Eindhoven),(onderdeel revisie richtlijnen ovariumcarcinoom)

NVOG-richtlijnen/modules beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn/module wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn/module niet mogelijk is.

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 NVOG-voorlichtingsfolders, -standpunten, -richtlijnen(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

© 2018 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Verantwoording

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)

©2018

Autorisatie

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

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)

Nederlandse vereniging voor Pathologie (NVVP)

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) / Nederlandse vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)

Nederlandse vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)

Stichting Olijf

Patiëntenfederatie Nederland

Consultatie

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)

Vereniging voor verpleegkundigen, verzorgenden en verpleegkundig specialisten (V&VN)

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door IKNL en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Samenstelling expertgroep

I.A. Boere	internist-oncoloog	Erasmus MC
D. Boll	gynaecoloog-oncoloog	Catharina Eindhoven (voorzitter)
W.J. van Driel	gynaecoloog-oncoloog	NKI/AvL
I.M.W. Ebisch	gynaecoloog	CWZ
C.G. Gerestein	gynaecoloog-oncoloog	UMCU
H.M. Horlings	patholoog	NKI/AvL
M.M.H.F. Kamps	verpleegkundig specialist	MUMC/V&VN
A.L.M. Kok	gynaecoloog	Amphia
A. van der Kolk	Patiënten-vertegenwoordiging	Stichting Olijf
C.D. de Kroon	Gynaecoloog-oncoloog	LUMC
A.J. Krüse	gynaecoloog	Isala Zwolle
S. Lambrechts	gynaecoloog-oncoloog	MUMC
P. Lof	onderzoeker	NKI/AvL
P.B. Ottevanger	internist-oncoloog	Radboud MC
A.K.L. Reyners	internist-oncoloog	UMCG
E.M. Roes	gynaecoloog-oncoloog	Erasmus MC
J. Roozendaal	Patiënten vertegenwoordiging	Stichting Olijf
G.S. Sonke	internist-oncoloog	NKI-AvL
A.M.J. Thijs	internist-oncoloog	Catharina Eindhoven
K.K.B.T. van de Vijver	Patholoog	UZ Gent
P.O. Witteveen	internist-oncoloog	UMCU

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund Suzanne Verboort (senior-adviseur), Olga van der Hel (adviseur methodologie) en H. Hamelers (secretaresse) namens het IKNL.

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremeling 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. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van IKNL. Geen van de belangen heeft tot een eventuele actie geleid.

Inbreng patiëntenperspectief

Met Stichting Olijf heeft gedurende het ontwikkelproces contact plaatsgevonden over het patiëntperspectief.

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 primair stadium III ovariumcarcinoom.

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.

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

Samenvatten van de literatuur

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

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

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

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

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> - 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.
Matig	<ul style="list-style-type: none"> - er is matige zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> - 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 de expertise van de expertgroep, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen'.

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 conceptrichtlijnmodule 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 conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt-)organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Organisatie van zorg

Om een veilige, gecontroleerde en kosteneffectieve introductie van Cytoreductieve Chirurgie (CRS) en Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) bij het ovariumcarcinoom in Nederland te bewerkstelligen zal deze behandeling niet in elk ziekenhuis uitgevoerd worden. Naast de bestaande criteria die gelden voor het uit kunnen voeren van de debulkingschirurgie voor het ovariumcarcinoom zijn er aanvullende criteria voor centra die de HIPEC voor het ovariumcarcinoom kunnen gaan uitvoeren:

- HIPEC voor het ovariumcarcinoom kan uitgevoerd worden in een van de erkende gynaecologische oncologische centra. In deze centra is tenminste 2,4 fte gynaecologisch oncoloog aanwezig om de pre- en postoperatieve zorg rondom deze procedure te waarborgen.
- De zorginstelling die geen gynaecologisch oncologisch centrum is maar waar wel de HIPEC voor het colon carcinoom uitvoeren, kan ook de HIPEC voor het ovariumcarcinoom gaan uitvoeren.
- Centra anders dan de erkende gynaecologische oncologische centra die de HIPEC willen gaan opzetten kunnen dit alleen doen na overleg binnen het regionale verband en in afstemming met het betreffende gynaecologisch oncologisch centrum.
- Start van HIPEC-behandeling voor ovariumcarcinoom in nieuwe centra gebeurt onder supervisie van een reeds bestaand centrum met aantoonbare deskundigheid in HIPEC-behandeling met ovariumcarcinoom of colon carcinoom, zoals in dit document beschreven.
- Bij elke operatie waarbij cytoreductieve chirurgie en HIPEC voor het ovariumcarcinoom wordt uitgevoerd, is een gynaecologisch oncoloog aanwezig en is er een goede samenwerking met de GE-chirurg met ervaring in de HIPEC-behandeling binnen de colorectale chirurgie.
- Binnen de instelling wordt de HIPEC-behandeling door ten minste twee gynaecologen uitgevoerd die getraind zijn in de HIPEC-behandeling. Ook van de andere betrokken specialismen zoals anesthesiologie en perfusie zijn er ten minste twee specialisten met aantoonbaar specifieke expertise in HIPEC-behandeling.
- Er is beschikking over een intensive of medium care afdeling met personeel dat bekwaam is in de verzorging van patiënten na HIPEC en debulkingsoperaties voor het ovariumcarcinoom. Er is beschikking over een verpleegafdeling waarbij verpleegkundigen werken die bekwaam zijn in de verzorging van patiënten na HIPEC en debulkingsoperaties voor het ovariumcarcinoom.

- De instelling die HIPEC voor het ovariumcarcinoom verricht, moet vertegenwoordigd zijn in de Dutch Peritoneal Oncology Group om up-to-date te zijn met alle ontwikkelingen op dit gebied.
- Per jaar, per locatie, worden in het eerste jaar tenminste 10 HIPEC-behandelingen verricht voor de indicatie ovariumcarcinoom. Na dit eerste jaar zal besloten worden of deze norm gelijk gesteld zal worden met de norm van minimaal 20 zoals bij andere hoog complexe chirurgie.
- Er wordt een prospectieve kwaliteitsregistratie bijgehouden binnen de DGOA (Dutch Gynaecological Oncology Audit) zodat de kwaliteit tijdens de implementatiefase van deze nieuwe techniek gemonitord wordt en er na verloop van tijd beoordeeld kan worden of de indicatie voor het verrichten van een HIPEC na zowel een complete als een optimale debulking geïndiceerd blijft.
- Het nieuwe centrum dient te voldoen aan de eerder in het SONCOS normeringsrapport genoemde eisen ten aanzien van het starten van nieuwe therapieën.