

HIPEC bij de primaire behandeling van het epitheliaal ovariumcarcinoom

Inleiding

In Nederland wordt jaarlijks bij 1.100 vrouwen de diagnose epitheliaal ovariumcarcinoom (EOC) gesteld. Omdat het EOC doorgaans laat klachten geeft, heeft bijna 70 procent van de patiënten bij het stellen van de diagnose gevorderde ziekte (stadium IIB en hoger). De primaire behandeling van EOC bestaat uit chirurgische resectie en combinatiechemotherapie, waarbij de volgorde afhankelijk is van een aantal patiëntgebonden factoren.¹ De combinatie van carboplatine en paclitaxel eenmaal per 3 weken of wekelijks is daarbij de standaardchemotherapie. In deze fase III-studie is de toegevoegde waarde van hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) bij intervaldebulking bestudeerd.²

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Bij de primaire behandeling van het gevorderd EOC is in verschillende fase III-studies gekeken naar het optimale moment van chirurgie (primaire debulking of intervaldebulking), waarbij wordt gestreefd naar een complete debulking. Indien de verwachting is dat bij primaire chirurgie een complete debulking realiseerbaar is, dan zal deze worden uitgevoerd, waarna patiënten aanvullend minimaal 6 kuren chemotherapie krijgen, al dan niet intraperitoneaal toegediend. Indien ingeschat wordt dat een complete debulking niet primair realiseerbaar is, dan wordt gestart met chemotherapie bestaande uit carboplatine en paclitaxel. Na de derde kuur vindt meestal intervaldebulking plaats, waarna nog 3 kuren chemotherapie worden gegeven.¹

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland wordt intervaldebulking uitgevoerd indien er bij primaire chirurgie geen complete debulking realiseerbaar was. De meerwaarde van het toevoegen van HIPEC aan intervaldebulking na standaardbehandeling met 3 kuren carboplatine met paclitaxel werd bestudeerd in de te bespreken studie.²

3. Methode en kwaliteit van de studie

In deze fase III-studie werden patiënten eerst beoordeeld op basis van chirurgische selectiecriteria. Patiënten met een nieuw gediagnostiseerd stadium III epitheliaal ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of peritoneaal carcinoom waarbij primair complete debulking niet mogelijk was, konden participeren. Inclusie vond plaats in 8 centra met HIPEC-expertise in 2 landen (België en Nederland) tussen april 2007 en april 2016. In totaal 245 patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen wel of geen HIPEC-procedure na neoadjuvante kuren met carboplatine AUC 5-6 en paclitaxel 175 mg/m². Na 3 kuren moest er minimaal sprake zijn van stabiele ziekte. Randomisatie vond plaats tijdens de operatie, waarbij de intervaldebulking compleet (geen zichtbare afwijkingen meer) of optimaal (residuale tumor kleiner dan 10 mm in diameter) moest zijn. Stratificatie vond plaats naar wel of geen eerdere primaire operatie, participierend ziekenhuis en het aantal aangedane kwadranten in de buik tijdens de operatie (0-5 versus 6-8). →

De HIPEC-procedure bestond uit het vullen van de buikholte met een zoutoplossing die continu circuleerde en verwarmd werd tot 40°C. Perfusie met cisplatine 100 mg/m² werd uitgevoerd met een stroomsnelheid van 1 liter per minuut (initieel 50 procent van de dosis, 25 procent na 30 minuten en 25 procent na 60 minuten) gedurende 90 minuten. Het volume van de perfusievloeistof werd aangepast zodanig dat de gehele buikholte werd blootgesteld aan de perfusievloeistof. De hele HIPEC-procedure duurde 2 uur. Om nefrotoxiciteit te voorkomen werd natriumthiosulfaat 9 g/m² in 200 ml intraveneus gestart bij start van de perfusie, gevolgd door een continue infusie van 12 g/m² in 1.000 ml gedurende 6 uur. Na de intervaldebulking kregen alle patiënten nog 3 kuren carboplatine AUC 5-6 en paclitaxel 175 mg/m². Na afronding van de behandeling werd tijdens de follow-up gedurende de eerste 2 jaar elke 3 maanden het CA-125 bepaald, nadien elke 6 maanden tot 5 jaar na afronding van de chemotherapie. Beeldvorming door middel van een CT-scan werd uitgevoerd 1, 6, 12 en 24 maanden na de laatste cyclus chemotherapie en beoordeeld volgens *RECIST 1.1*. Naast de beeldvorming werd CA-125 gebruikt om recidief of progressie vast te stellen volgens de GCIG-criteria.

Bijwerkingen werden volgens *NCICTC-AE v4.0* gegradeerd. Kwaliteit van leven werd 2 weken voor randomisatie, voorafgaand aan de vierde chemotherapiecyclus, 1 week na beëindiging van de chemotherapie en elke 3 maanden gedurende de eerste 2 jaar van follow-up geïnventariseerd. De gebruikte vragenlijsten waren de *EORTC-QLQ-C30*, de *EORTC-QLQ-OV28* en de *EORTC-QLQ-CR38*.

Het primaire eindpunt van deze studie was *recurrence free survival*, gedefinieerd als de tijd tussen randomisatie en recidief of progressieve ziekte of dood (hetgeen het eerst optrad). Secundaire eindpunten waren OS, bijwerkingen, en kwaliteit van leven.

Ten minste 192 events waren nodig om met 80 procent power en een tweezijdige alfa van 5 procent een 50 procent langere mediane *recurrence free survival* (27 versus 18 maanden) met een HR van 0,67 aan te tonen. Een interim-analyse ten aanzien van effect was vooraf gepland na het verkrijgen van 50 procent van de benodigde data. Analyses werden uitgevoerd op de *intention-to-treat*-populatie.

4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandeling

In de studie werden 245 patiënten gerandomiseerd tussen standaardbehandeling (n = 123) en standaardbehandeling met HIPEC (n = 122). De basiskarakteristieken waren niet verschillend tussen de groepen. De meeste patiënten hadden een hooggradig sereus subtype (> 86 procent) en 90 procent had geen primaire chirurgie ondergaan. Tijdens de intervaldebulking werd een complete debulking bereikt bij 67 procent van de patiënten in de standaardarm en bij 69 procent van de patiënten in de HIPEC-arm. Bij 24 procent van de patiënten in beide armen vond resectie van een deel van de darm plaats. In totaal 6 patiënten (3 in elke arm) voldeden niet aan de inclusiecriteria.

Na een mediane follow-up van 4,7 jaar hadden 209 patiënten een event doorgemaakt (recidief of overlijden) en waren 137 patiënten (56 procent) overleden. Het recidief werd bij 83 procent van de patiënten vastgesteld aan de hand van de CT, al dan niet met een verhoogd CA-125. Bij 17 procent van de patiënten werd het recidief vastgesteld aan de hand van de stijging van het CA-125.

In de *intention-to-treat*-analyse hadden 110 van de 123 patiënten (89 procent) in de standaardarm en 99 van de 122 patiënten (81 procent) in de HIPEC-arm een event doorgemaakt (HR: 0,66 [95%-BI: 0,5-0,87]; P = 0,003). Het primaire eindpunt mediane *recurrence free survival* bedroeg 10,7 maanden in de standaardarm en 14,2 maanden in de HIPEC-arm. De kans op *recurrence free survival* na 3 jaar was 8 procent in de standaardarm en 17 procent in de HIPEC-arm.

HIPEC tijdens intervaldebulking bij eerste behandeling van epitheliaal ovariumcarcinoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	nog niet beschikbaar
totale behandelkosten	onbekend

Curatief, effectiviteit • winst mediane recidievrije overleving • winst totale 3-jaarsoverleving	14,2 versus 10,7 maanden HR: 0,66 (95%-BI: 0,5-0,87); P = 0,003 62% versus 50% HR: 0,67 (95%-BI: 0,48-0,94); P = 0,02	+ + + +
ESMO-MCBS-gradering	onbekend	?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch < 10%		+ + +
Kwaliteit van leven • geen ernstige deterioratie		?
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Medicijnkosten	onbekend	?

Tabel 1. Resultaten van HIPEC tijdens intervaldebulking afgezet tegen de PASKWIL-criteria 2018 voor adjuvante behandeling.

De mediane OS bedroeg 33,9 maanden in de standaardarm en 45,7 maanden in de HIPEC-arm. De kans op OS na 3 jaar was 48 procent in de standaardarm en 62 procent in de HIPEC-arm. In totaal overleden 76 van de 123 patiënten (62 procent) in de standaardarm en 61 van de 122 patiënten (50 procent) in de HIPEC-arm (HR: 0,67 [95%-BI: 0,48-0,94]; P = 0,02).

Subgroepanalyse van zowel de *recurrence free survival* als OS toonden dat het effect van HIPEC aantoonbaar was voor alle stratificatiefactoren.

Bijwerkingen van graad 3 of hoger werden door 30 patiënten (25 procent) in de standaardarm gerapporteerd en door 32 patiënten (27 procent) in de HIPEC-arm (P = 0,76). De meest voorkomende bijwerkingen waren buikpijn en

misselijkheid. De meest voorkomende bijwerking van graad 3 of hoger was infectie (6 procent in beide armen). Gastroparese en darmperforatie kwamen elk bij 2 patiënten in de standaardarm voor en niet bij patiënten in de HIPEC-arm.

Discussie

In Nederland is voor vrouwen met een nieuw gediagnostiseerd stadium III epitheliaal ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom chirurgie in combinatie met carboplatine-paclitaxel de behandeling van keuze. Het tijdstip van uitvoeren van de chirurgie (primair of intervaldebulking) is afhankelijk van de vooraf ingeschatte kans op een complete debulking. Indien er wordt besloten tot intervaldebulking, dan wordt deze na 3 cycli chemo- →

therapie uitgevoerd zolang er geen sprake is van progressieve ziekte tijdens de chemotherapie. Deze studie is een eerste-lijns studie waarbij het doel van de behandeling curatie is; daarom dient de studie volgens de recentelijk goedgekeurde PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling te worden beoordeeld. Opvallend is echter dat na een mediane follow-up van 4,7 jaar 85 procent van de geïncludeerde patiënten recidiefziekte had of was overleden. De 5-jaars-overleving van patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom is in de literatuur ongeveer 30 procent. Over de kwaliteit van deze studie kan nog worden opgemerkt dat het 9 jaar heeft geduurd om 235 patiënten te includeren. In die periode heeft concentratie van operatieve zorg plaatsgevonden in Nederland, waarbij het onder meer standaard is geworden dat chirurgen mee-opereren bij een intervaldebulking.³ Recente reacties benoemen een aantal redenen, waaronder dat OS het primaire eindpunt had moeten zijn, waarom HIPEC in deze setting nog geen standaardbehandeling is.⁴⁻⁷

In de in dit rapport beschreven studie resulteert het toevoegen van HIPEC aan intervaldebulking in een significante verlenging van het primaire eindpunt mediane *recurrence free survival* (14,2 versus 10,7 maanden; HR: 0,66 [95%-BI: 0,5-0,87]; P = 0,003). Na 3 jaar is er een OS-verschil tussen beide groepen (62 versus 50 procent; HR: 0,67 [95%-BI: 0,48-0,94]; P = 0,02) ten faveure van de groep die HIPEC ondergaan heeft. Deze studie is een eerstelijns studie in curatieve setting waarbij OS niet een secundair, maar het primaire eindpunt had moeten zijn. Het primaire eindpunt is behaald, en daarnaast voldoet de HR voor de OS aan de PASKWIL-criteria om tot een positief advies te komen.

5. Kosten

De behandelkosten van HIPEC zijn niet bekend.

Conclusie

Voor vrouwen met een primair gediagnosticeerd stadium III epitheliaal ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom waarbij na 3 kuren carboplatine-paclitaxel intervaldebulking wordt gedaan, geeft het toevoegen van HIPEC na een complete of optimale debulking een

significante toename van het primaire eindpunt *recurrence free survival* (HR: 0,66 [95%-BI: 0,5-0,87]; P = 0,003) en daarnaast een 9 procent hogere kans (8 procent in de standaardarm en 17 procent in de HIPEC-arm) om na 3 jaar geen *recurrence* te hebben of te zijn overleden. Het secundaire eindpunt OS toont na 3 jaar follow-up een significant verschil van 12 procent tussen beide groepen (62 procent in de HIPEC-arm en 50 procent in de standaardarm; HR: 0,67 [95%-BI: 0,48-0,94]; P = 0,02). Deze gecombineerde resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. ←

Referenties

- Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group, NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363(10):943-53.
- van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;378(3):230-40.
- Eggink FA, Mom CH, Kruitwagen RF, et al. Improved outcomes due to changes in organization of care for patients with ovarian cancer in the Netherlands. *Gynecol Oncol* 2016;141(3):524-30.
- Afsar B, Kanbay M. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;378(14):1362.
- Vergote I, Chiva L, du Bois A. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;378(14):1362-3.
- Ceresoli M, Frigerio L, Ansaloni L. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;378(14):1363.
- Fotopoulou C, Sehouli J, Mahner S, et al. HIPEC: HOPE or HYPE in the fight against advanced ovarian cancer? *Ann Oncol* 2018;29(8):1610-3.