

Adjuvante chemoradiotherapie bij hoogrisico-endometriumcarcinoom

Introductie

Endometriumcarcinoom is de meest voorkomende vorm van kanker aan de vrouwelijke geslachtsorganen. In Nederland wordt al jaren onderzoek gedaan naar deze vorm van kanker. De PORTEC-1-studie onderzocht de waarde van postoperatieve radiotherapie bij stadium I endometriumcarcinoom. Er werd aangetoond dat niet bij alle patiënten radiotherapie na de operatie zinvol is. De PORTEC-2-studie toonde aan dat bij endometriumcarcinoompatiënten met een intermediair risico brachytherapie belangrijk is in de behandeling. De PORTEC-3-studie¹, waarover in dit advies wordt gerapporteerd, is ontwikkeld om de mogelijke toegevoegde waarde van chemotherapie tijdens en na radiotherapie bij patiënten met een hoogrisico-endometriumcarcinoom te onderzoeken. Er zijn voor deze patiëntenpopulatie eerder studies gedaan die de effectiviteit van chemotherapie met die van radiotherapie vergeleken, waarbij chemotherapie een positief effect had op het ontstaan van afstandsmetastasen, terwijl radiotherapie minder lokale recidieven gaf. Er werd geen verschil in totale overleving (OS) gezien in deze studies. In een eerdere niet-gerandomiseerde fase II-studie² liet de gecombineerde behandeling van chemotherapie en radiotherapie bij patiënten met hoogrisico-endometriumcarcinoom een 4-jaars OS en ziektevrije overleving (DFS) van respectievelijk 85 en 81 procent zien. De vraag of de combinatie van chemotherapie en radiotherapie van invloed kan zijn op de OS, is niet eerder in een gerandomiseerde studie onderzocht.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken internationale, gerandomiseerde, niet-geblindeerde fase III-multicenterstudie betreft de vergelijking van postoperatieve radiotherapie met chemoradiotherapie gevolgd door adjuvante chemotherapie bij patiënten met hoogrisico-endometriumcarcinoom.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De standaardbehandeling van hoogrisico-endometriumcarcinoom bestaat in Nederland uit een operatie gevolgd door postoperatieve radiotherapie.

3. Methode en kwaliteit van de studie

PORTEC-3 is een internationale, gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label). De studie werd uitgevoerd in 103 centra in meerdere landen. Alle patiënten hadden een hoogrisico-endometriumcarcinoom, gedefinieerd als:

- FIGO-stadium IA graad 3 endometroïd endometriumcarcinoom met lymfangioinvasie;
- FIGO-stadium IB graad 3 endometroïd endometriumcarcinoom;
- FIGO-stadium II of III endometroïd endometriumcarcinoom;
- FIGO-stadium IA (met invasie), IB, II of III sereus of heldercellig endometriumcarcinoom.

Alle patiënten waren 18 jaar of ouder, hadden een ECOG-performancescore 0-2 en goede beenmerg-, lever- en →

nierfunctie. Patiënten waren uitgesloten van deelname in geval van een (carcino)sarcoom, als zij in de 10 jaar voor diagnose een andere vorm van kanker hadden gehad, in geval van uitgebreide betrokkenheid van de cervix bij hysterectomie, of in geval van een macroscopisch ziekteresidu na de operatie. Eerdere pelviene bestraling, chemotherapie of hormonale therapie was eveneens een exclusie-criterium. De randomisatie was gestratificeerd voor centrum, lymfeklierdissectie, stadium en histologisch subtype. De operatie bestond uit een totale hysterectomie met bilaterale salpingo-ooforectomie. Het al of niet uitvoeren van een lymfeklierdissectie werd overgelaten aan de behandelend arts. Externe radiotherapie bestond uit 48,6 Gy in fracties van 1,8 Gy, 5 dagen per week. Het bestraalde gebied bestond uit de proximale vagina, parametria en iliacale lymfekliergebieden (interna, externa en communis) tot niveau L5-S1. Het bestralingsveld werd aangepast indien er uitgebreidere betrokkenheid van de klieren was aangetoond. Indien de cervix was aangedaan, werd brachytherapie (14 Gy in 2 fracties) gegeven. De chemotherapie bestond uit 2 kuren cisplatine 50 mg/m² in week 1 en 4 van de radiotherapie, gevolgd door 4 cycli carboplatine AUC 5 en paclitaxel 175 mg/m² elke 3 weken die binnen 3 weken na afronding van de radiotherapie dienden te worden gestart. Coprimaire eindpunten waren OS en ziektespecifieke progressievrije overleving (*failure-free survival*; FFS). OS was gedefinieerd als het interval tussen datum van randomisatie en overlijden. FFS was gedefinieerd als het interval tussen datum van randomisatie en het optreden van of overlijden door een gerecidiveerd endometriumcarcinoom of de behandeling hiervan. Secundaire eindpunten waren het optreden van een vaginaal- of bekkenrecidief of het ontstaan van metastasen op afstand, behandelgerelateerde bijwerkingen en kwaliteit van leven (elders gerapporteerd³). De studie was opgezet om met 80 procent power 10 procent absoluut verschil in 5-jaars OS aan te tonen (toename van 65 naar 75 procent, met een *hazard ratio* [HR] van 0,67) met een tweezijdige alfa van 0,05. Er waren 198 events nodig en minimaal 655 patiënten. Voor het coprimaire eindpunt FFS golden dezelfde principes als voor OS.

In oktober 2016 werd, mede op advies van de Data Safety Monitoring Board (DSMB), besloten geen interim-analyses meer uit te voeren, maar om de eindanalyse te doen. Beide coprimaire eindpunten, die onderling een correlatie van 0,7859 lieten zien, konden worden getoetst met een nominale type I-fout van 0,0309, resulterend in een totale

alfa van 0,0498. Omdat er minder overlijdens waren dan verwacht, werd met goedkeuring van de DSMB besloten de finale analyse te verrichten na een mediane follow-up van 5 jaar (42 maanden na de inclusie van de laatste patiënt) in plaats van gebaseerd op een aantal events.

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

Tussen 23 november 2006 en 20 december 2013 werden 686 patiënten geïncludeerd. In totaal 26 patiënten konden niet worden gerandomiseerd omdat zij hun toestemming introkken (n = 13) of niet voldeden aan de inclusiecriteria (n = 13). Derhalve werden 660 patiënten gerandomiseerd tussen behandeling met radiotherapie (n = 330) en chemoradiotherapie (n = 330). De mediane follow-up bedroeg 60,2 maanden. De patiëntkarakteristieken in beide behandelarmen waren vergelijkbaar ten aanzien van leeftijd, histologie, uitgebreidheid van ziekte en uitgevoerde operatie. Lymfeklierdissectie, lymfekliersampling of volledige chirurgische stagering werd uitgevoerd bij 190 patiënten (58 procent) in de chemoradiotherapiegroep en bij 192 patiënten (58 procent) in de radiotherapiegroep. Bij vrijwel alle patiënten kon de volledige radiotherapie worden gegeven. Vaginale brachytherapie werd toegepast bij 46 procent van de patiënten in de chemoradiotherapiegroep en bij 48 procent van de patiënten in de radiotherapiegroep. In totaal 92 procent van de patiënten in de chemoradiotherapiegroep kreeg de volledige dosering cisplatine tijdens de radiotherapie. De volledige dosering carboplatine kon worden toegediend aan 262 patiënten (79 procent) en de volledige dosering paclitaxel kon worden toegediend aan 233 patiënten (71 procent). Chemotherapie werd vroegtijdig gestaakt bij 61 patiënten (18 procent): bij 31 patiënten (9 procent) in verband met toxiciteit, bij 25 patiënten

Toevoeging van chemotherapie aan postoperatieve radiotherapie bij hoogrisico-endometriumcarcinoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	beschikbaar
totale behandelkosten	€ 3.576

Curatief, effectiviteit • winst 5-jaars OS (coprimair eindpunt)	81,8% versus 76,7% (NS) HR: 0,76 (95%-BI: 0,54-1,06); P = 0,109	- -
ESMO-MCBS-gradering	onbekend	?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend	< 1% graad 3: 45% versus 12% graad 4: 15% versus 0% -	+ - + +
Kwaliteit van leven • QLQ-C30	slechter in eerste jaar in chemoradiotherapiegroep; daarna gelijk	+
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Medicijnkosten	totale behandelkosten: € 3.576	

Tabel 1. Resultaten van de toevoeging van chemotherapie aan postoperatieve radiotherapie bij hoogrisico-endometriumcarcinoom (PORTEC-3) afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

(6 procent) op eigen verzoek, bij 7 patiënten (2 procent) in verband met ziekteprogressie, en bij 3 patiënten (1 procent) in verband met overige redenen. Bij het sluiten van de database op 1 mei 2017 waren 136 patiënten overleden: 61 in de chemoradiotherapiegroep en 75 in de radiotherapiegroep. Het coprimaire eindpunt geschatte 5-jaars OS bedroeg 81,8 procent (95%-BI: 77,5-86,2) in de chemoradiotherapiegroep en 76,7 procent (72,1-81,6) in de radiotherapiegroep (HR: 0,76 [95%-BI: 0,54-1,06]; P = 0,109). Omdat dit verschil niet significant is, voldoet het niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. In totaal 186 patiënten hadden een FFS-event: 83 in de chemoradiotherapiegroep en 103 in de radiotherapiegroep. De geschatte 5-jaars FFS bedroeg 75,5 procent (70,3-79,9) in de chemoradiotherapiegroep en 68,6 procent (63,1-73,4) in de radiotherapiegroep (HR: 0,71 [0,53-0,95]; P = 0,022). Dit eindpunt kan voor adjuvante studies niet worden beoordeeld conform de PASKWIL-criteria. De uitkomsten voldeden niet aan de vooraf gestelde verbetering in OS en

FFS van 10 procent en gestelde grens in HR van 0,67. In de subgroep van 295 patiënten met stadium III endometriumcarcinoom bedroeg de geschatte 5-jaars OS 78,7 procent (95%-BI: 72,2-85,7) in de chemoradiotherapiegroep en 69,8 procent (62,4-78,1) in de radiotherapiegroep (HR 0,71 [95%-CI: 0,45-1,11]; P = 0,13; *adjusted P* = 0,074). Echter: voor geen enkele subgroep was de interactie significant. De geschatte 5-jaars FFS in deze subgroep bedroeg 69,3 procent (95%-BI: 61,1-76,2) in de chemoradiotherapiegroep en 58,0 procent (49,3-65,7) in de radiotherapiegroep (HR: 0,66; 95%-BI: 0,45-0,97; P = 0,031; *adjusted P* = 0,014). Aangezien de totale studie geen significantie bereikte in de gestelde eindpunten en de interactie niet significant was, kan geen subgroepbeoordeling volgens de PASKWIL-criteria plaatsvinden. Bovendien is het eindpunt FFS geen eindpunt voor het beoordelen van adjuvante studies volgens de PASKWIL-criteria. Daarnaast betrof het een ongeplande subgroepanalyse, zodat hier ook om die reden geen beoordeling volgens PASKWIL kan plaatsvinden. →

Bijwerkingen traden frequent op, waarbij deze duidelijk meer optraden in de chemoradiotherapiegroep dan in de radiotherapiegroep (93 versus 43 procent graad ≥ 2 ; 60 procent versus 41 procent graad ≥ 3). Het betreft hier vooral voorbijgaande hematologische toxiciteit. Het verschil in langetermijnbijwerkingen (na 5 jaar) werd met name veroorzaakt door graad ≥ 2 polyneuropathie die aanhield bij 9 procent van de patiënten in de chemoradiotherapiegroep en niet voorkwam in de radiotherapiegroep.

Discussie

De huidige postoperatieve behandeling van hoogrisico-endometriumcarcinoom bestaat uit radiotherapie. In de PORTEC-3-studie werd onderzocht of toevoegen van chemotherapie tijdens en na de postoperatieve radiotherapie invloed had op de OS. Voor een adjuvante behandeling is de grens voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria een absolute winst in 5-jaarsoverleving van minimaal 5 procent. In deze studie is het verschil in OS weliswaar 5,1 procent, maar deze toename is niet statistisch significant. Daarom voldoet dit verschil niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

In de subgroep van patiënten met stadium III endometriumcarcinoom voldeed de winst in OS niet aan de vooraf gestelde verbetering van 10 procent, en was de HR niet lager dan 0,67. Dit was wel het geval voor het coprimaire eindpunt 5-jaars FFS. Aangezien de totale studie geen significantie bereikte, de interactie niet significant was, en de subgroepbeoordeling niet vooraf gepland was, en FFS geen maat is voor het beoordelen van een adjuvante studie, kan geen beoordeling van deze subgroep volgens de PASKWIL-criteria plaatsvinden.

De winst in OS en FFS door toevoeging van chemotherapie tijdens en in aansluiting op adjuvante radiotherapie na operatie van een hoogrisico-endometriumcarcinoom voldoet niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

5. Kosten

Bij een (gemiddeld) lichaamsoppervlak van 1,7 m² zijn de behandelkosten als volgt samengesteld:

- cisplatine 50 mg/m² kost 44 euro per toediening (maximaal 1 flacon van 100 mg);
- carboplatine AUC 5 kost 195 euro per toediening (maximaal 4 flacons van 150 mg);
- paclitaxel 175 mg/m² kost 677 euro per toediening (2 flacons van 150 mg).

De volledige behandeling bestaat uit 2 cycli cisplatine 50 mg/m² in week 1 en 4 van de radiotherapie, gevolgd door 4 cycli carboplatine AUC 5 en paclitaxel 175 mg/m². De totale behandelkosten bedragen daarmee 3.576 euro (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 18 mei 2018). De geneesmiddelen zijn uit patent en de prijs onderhandelbaar. De genoemde bedragen zijn het maximale vergoedingstarief.

Conclusie

Bij patiënten met een hoogrisico-endometriumcarcinoom geeft toevoeging van adjuvante chemotherapie bestaande uit 2 kuren cisplatine 50 m/m² in week 1 en 4 van de radiotherapie gevolgd door 4 cycli carboplatine AUC 5 en paclitaxel 175 mg/m² elke 3 weken na afloop van de radiotherapie geen significante verbetering van het coprimaire eindpunt 5-jaars OS: 81,8 versus 76,7 procent (HR: 0,76 [95%-BI: 0,54-1,06]; P = 0,109). Deze resultaten voldoen niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Het coprimaire eindpunt FFS verbetert wel (5-jaars FFS naar 75,5 versus 68,6 procent; HR: 0,71 [95%-BI: 0,45-1,11]; P = 0,13; *adjusted* P = 0,074), maar dit eindpunt kan in adjuvante setting niet worden beoordeeld conform PASKWIL-criteria. De toevoeging van chemotherapie leidt tot meer, grotendeels passagère, toxiciteit. Polyneuropathie is echter een langetermijnbijwerking. ←

Referenties

- ¹ de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al; PORTEC study group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(3):295-309.
- ² Greven K, Winter K, Underhill K, et al. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103(1):155-9.
- ³ de Boer SM, Powell ME, Mileskin L; PORTEC study group. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1114-26.