

Standpunt
**‘Toepassing HIPEC (Hypertherme Intraperitoneale
Chemotherapie) bij behandeling van het
ovariumcarcinoom’**

Utrecht, 14 maart 2018

Achtergrond

In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 1.300 vrouwen de diagnose ovariumcarcinoom. Bij 75% is er ten tijde van de diagnose sprake van een gevorderd stadium, wat inhoudt dat de ziekte zich heeft verspreid in de buik (stadium III) of ook buiten de buik en/of in de organen zoals long, lever (stadium IV). Jaarlijks overlijden ongeveer 1.000 vrouwen ten gevolge van ovariumcarcinoom en deze ziekte is hiermee de meest frequente oorzaak van gynaecologische kankersterfte¹. Zoals blijkt uit cijfers van de Nederlandse kankerregistratie is er in de afgelopen 25 jaar weinig verbetering bereikt voor wat betreft de overleving van patiënten met een gevorderd stadium ovariumcarcinoom. De vijfjaarsoverleving van patiënten met een stadium IIB-IV ovariumcarcinoom is rond de 25% en is stabiel gebleven sinds 1999².

Standaard behandeling

Wanneer er sprake is van een stadium III ovariumcarcinoom bestaat de behandeling uit een combinatie van chemotherapie en een debulking operatie. Hierbij zijn er twee strategieën: ofwel er wordt gestart met een operatie (primaire debulking) gevolgd door zes kuren chemotherapie, ofwel er wordt gestart met chemotherapie (neo-adjuvante chemotherapie) waarbij er na drie kuren een operatie (interval-debulking) verricht wordt. Na deze interval-debulking worden er nog drie kuren chemotherapie gegeven. De chemotherapie bestaat bij beide strategieën uit een combinatie van carboplatin en paclitaxel. Na de primaire debulking wordt de chemotherapie intraveneus gegeven of via een combinatie van intraveneuze en intraperitoneale toediening³. De chemotherapie die gegeven wordt in het geval van de interval-debulking, wordt alleen intraveneus gegeven. Zowel bij de primaire debulking als bij de interval-debulking is het de bedoeling om alle, of zoveel mogelijk, ziektelocalisaties in bekken en buik te verwijderen, en wordt er gestreefd naar een complete debulking (geen zichtbare ziektelasten) of ten minste een optimale debulking (resterende laesies kleiner dan 1 cm in doorsnede).

Welke van de twee strategieën gevolgd wordt (primaire debulking of interval-debulking) hangt af van de situatie op het moment dat de diagnose gesteld wordt. Wanneer ingeschat wordt aan de hand van het klinisch beeld (inclusief het gynaecologisch onderzoek) en de uitbreiding van de ziekte op de CT-scan of eventueel op basis van een diagnostische laparoscopie dat het bij de primaire debulking niet goed zal lukken om alle zichtbare ziekte te verwijderen wordt gekozen voor de interval-debulking, waarbij gestart wordt met neo-adjuvante chemotherapie om de hoeveelheid ziekte te verminderen zodat de kans op een complete debulking bij de interval-debulking vergroot wordt.

Rol van HIPEC bij het ovariumcarcinoom

Recent zijn de resultaten verschenen van een Nederlands gerandomiseerde fase III studie waarbij patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom, die behandeld werden met neo-adjuvante chemotherapie, een interval-debulking en adjuvante chemotherapie, gerandomiseerd werden tussen het al dan niet toevoegen van Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) tijdens de intervaldebulking⁴. De resultaten van deze studie vormen de aanleiding tot dit standpunt.

Opzet OVHIPEC-studie

Tijdens deze studie die 10 jaar heeft gelopen, werden patiënten tijdens de interval-debulking gerandomiseerd tussen interval-debulking alleen (chirurgiegroep) en interval-debulking met HIPEC (chirurgie + HIPEC-groep). Patiënten werden, na voorafgaande toestemming, gerandomiseerd tijdens de operatie indien er een complete danwel optimale debulking verricht kon worden. De HIPEC werd verricht met cisplatine 100 mg/m², waarbij de buik gedurende 90 minuten werd gespoeld met verwarmde cisplatine. Teneinde nefrotoxiciteit te voorkomen, werd er tijdens de HIPEC-procedure natrium thiosulfaat toegediend. Primair eindpunt van deze studie was recidiefvrije overleving en secundair eindpunt was overall survival en toxiciteit.

Resultaten OVHIPEC-studie

In totaal werden 245 patiënten gerandomiseerd, waarbij er 123 patiënten alleen de interval-debulking kregen en 122 patiënten de interval-debulking met HIPEC. In de intention to treat analyse bij een mediane follow-up van 4,7 jaar, kregen 110 van de 123 patiënten (89%) in de chirurgiegroep en 99 van de 122 patiënten (81%) in de chirurgie + HIPEC-groep een recidief (HR 0.66; 95% confidence interval [CI], 0.5 tot 0.87; P=0.003). De mediane recidiefvrije overleving voor de chirurgiegroep was 10,7 maanden en 14,2 maanden in de chirurgie + HIPEC-groep.

Er waren 76 patiënten (62%) in de chirurgiegroep en 61 patiënten (50%) in de chirurgie + HIPEC-groep overleden (HR, 0.67; 95% CI, 0.48 tot 0.94; P=0.02). De mediane overall survival was 33,9 maanden in de chirurgiegroep en 45,7 maanden in de chirurgie + HIPEC-groep.

Het percentage patiënten met een graad 3 of 4 adverse event was vergelijkbaar tussen beide groepen (25% in de chirurgiegroep en 27% in de chirurgie + HIPEC-groep, P=0.76).

Tijdens de studie werd gestratificeerd voor het aantal betrokken regio's in de buikholtte bij het begin van de debulking (≤ 5 regio's en > 5 regio's). Hierbij werd geen verschil gezien tussen deze twee groepen met betrekking tot de ziektevrije overleving en de totale overleving.

De post-hoc subgroup analyse voor wat betreft het resultaat van de debulking (complete debulking/ $< 2,5$ mm restziekte vs. $2,5 - 10$ mm restziekte) liet de volgende resultaten zien voor wat betreft de ziektevrije en totale overleving:

Resultaat debulking (grootte restziekte)	HR Recidiefvrije overleving 99% CI	HR overall overleving 99% CI
Complete debulking	0.68 (0.43 – 1.06)	0.65 (0.36 – 1.17)
$< 2,5$ mm	0.63 (0.28 – 1.42)	0.68 (0.28 – 1.66)
$< 2,5$ mm en ≤ 10 mm	0.38 (0.12 – 1.19)	0.65 (0.2 – 2.08)

Conclusie van de OVHIPEC-studie

Bij patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom die neo-adjuvante chemotherapie krijgen, leidt het toevoegen van de HIPEC aan de interval-debulking bij een complete danwel optimale debulking tot een langere recidiefvrije periode en een langere overall overleving zonder toename van bijwerkingen of verslechtering van kwaliteit van leven.

Aanbevelingen

Naar aanleiding van de beschikbare gegevens over het toevoegen van de HIPEC bij de behandeling van patiënten met een FIGO stadium III ovariumcarcinoom adviseert de beroepsgroep het volgende:

Indicatie:

HIPEC zorgt voor een langere recidiefvrije periode en een betere overleving bij patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom bij wie een primaire debulking niet mogelijk is en er om deze reden gestart wordt met neo-adjuvante chemotherapie (carboplatin/paclitaxel) waarbij er na drie kuren een interval-debulking wordt verricht. Bij deze intervaldebulking is het toevoegen van de HIPEC alleen zinvol indien er een maximale effort wordt gedaan tot cytoreductie waarbij het resultaat van de debulking een complete debulking is (geen zichtbare restlaesie), danwel een optimale debulking is waarbij de restlaesies maximaal 1 cm groot zijn.

Patiënten die een incomplete debulking ondergaan (restziekte > 1 cm grootte) werden geëxcludeerd uit de hier beschreven studie. Van cisplatinum is bekend dat dit enkele millimeters in het weefsel kan doordringen zodat er in deze situatie geen meerwaarde van de HIPEC te verwachten is.

Bij de implementatie van de HIPEC in aansluiting op de interval-debulking zal er specifiek gekeken worden naar de resultaten in de volgende drie groepen: geen restlaesies, restlaesies < 2,5 mm en restlaesies tussen de 2,5 en 10 mm, door deze gegevens toe te voegen aan de DGOA-registratie. Tevens wordt bij het herschrijven van de richtlijnmodule: 'rol HIPEC bij het ovariumcarcinoom' deze vraag specifiek meegenomen. De toegevoegde waarde van HIPEC in aansluiting op de primaire debulking zal in studieverband verder onderzocht worden.

Uitvoering:

De HIPEC wordt in aansluiting op de interval-debulking verricht met cisplatine 100 mg/m² gedurende 90 minuten bij een temperatuur van 40-41°C waarbij ter preventie van de nefrotoxiciteit natrium thiosulfaat toegediend wordt⁴. Na deze procedure krijgen patiënten nog drie kuren adjuvante chemotherapie.

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. In Nederland zijn er 8 regio's waarbinnen de zorg voor de gynaecologisch oncologische patiënt georganiseerd is. Binnen deze regio's zal onder leiding van het betreffende gynaecologische oncologische centrum afgestemd worden hoe en waar deze zorg geleverd gaat worden.

Een uitgebreidere toelichting ten aanzien van de eisen die aan centra gesteld zullen worden, zal in een paragraaf 'Organisatie van zorg' opgenomen worden in de richtlijnmodule 'rol HIPEC bij het ovariumcarcinoom' die momenteel wordt ontwikkeld.

Referenties

1. www.oncoline.nl: Richtlijn epithelial ovarium carcinoom, 2012
2. M. Timmermans, G.S. Sonke, K.K. van de Vijver et al. No improvement in long-term survival for epithelial ovarian cancer patients: A population-based study between 1989 and 2014 in the Netherlands. *Eur J Cancer*, 88 (2018); 31-37.
3. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43.
4. W.J. van Driel, S. Koole, K. Sikorska et al, Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 230-40.

Colofon

© 2018 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Dagtekening 14 maart 2018

Auteurs:

H.J.G. Arts, gynaecologisch oncoloog UMCG
A.K.L. Reyners medisch oncoloog UMCG
H.W.R. Schreuder, gynaecologisch oncoloog UMCU
P.O. Witteveen, medisch oncoloog UMCU
W.J. van Driel, CGOA Antoni van Leeuwenhoek
G.S. Sonke, medisch oncoloog Antoni van Leeuwenhoek
L.F.A.G. Massuger, gynaecologisch oncoloog Radboudumc
P.B. Ottevanger, medisch oncoloog Radboudumc
R.H.M. Hermans, gynaecologisch oncoloog Catharina Ziekenhuis
A.M.J. Thijs, medisch oncoloog Catharina Ziekenhuis
E.M. Roes, gynaecologisch oncoloog Erasmus MC
I.A. Boere, medisch oncoloog Erasmus MC
C.D. de Kroon, gynaecologisch oncoloog LUMC
J.R. Kroep, medisch oncoloog LUMC
S. Lambrechts, gynaecologisch oncoloog Maastricht UMC+
R.I. Lalisang, medisch oncoloog Maastricht UMC+
J. van der Velden, gynaecologisch oncoloog AMC
A.M. Westermann, medisch oncoloog AMC
N. Reesink-Peters, gynaecologisch oncoloog Medisch Spectrum Twente

Dit standpunt is geaccordeerd op 14 maart 2018 door het bestuur van de NVOG.

NVOG

Postbus 20075

3502 LB Utrecht <http://www.nvog.nl>

E-mail: info@nvog.nl

Een standpunt is een document dat ingaat op een actuele (zorg)vraag en tijdelijk richting geeft aan zorgverleners en -gebruikers wanneer een richtlijn ontbreekt of niet meer up-to-date is. Een dergelijk document wordt dan ad hoc en versneld opgesteld door een wetenschappelijke vereniging en kan worden gebruikt als voorloper van een (nieuwe of herziene) richtlijn of module van een richtlijn.

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijn(modules), standpunten, modelprotocollen, leidraden etc., alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).