

De PORTEC-3-studie: internationaal fase III-onderzoek naar de combinatie van chemotherapie en radiotherapie bij hoogrisico-endometriumcarcinoom

Auteurs C.L. Creutzberg, P.B. Ottevanger, R.F.M. Kruitwagen en H.W. Nijman

Trefwoorden chemotherapie, endometriumcarcinoom, gerandomiseerd onderzoek, hoogrisico-groep, prognostische factoren, radiotherapie

Samenvatting

Combinatie van radiotherapie en chemotherapie lijkt voor patiënten met een hoogrisico-endometriumcarcinoom een veelbelovende behandeling om zowel lokale controle in het bekken als reductie van metastasen op afstand te bereiken. Eerste resultaten van de fase III NSGO/EORTC-studie toonden een verbetering van de progressievrije overleving. In de gerandomiseerde, internationale PORTEC-3-studie wordt de combinatie van radiotherapie met gelijktijdige en

adjuvante chemotherapie vergeleken met radiotherapie alleen. Hierbij worden zowel verbetering van de overleving en ziektespecifieke overleving, als de negatieve effecten op toxiciteit en kwaliteit van leven onderzocht. Deze studie zal unieke gegevens opleveren over optimale behandeling, beloop, prognose en kwaliteit van leven van patiënten met een hoogrisico-endometriumcarcinoom.

(Ned Tijdschr Oncol 2009;6:314-9)

Inleiding

Het endometriumcarcinoom (EC) heeft doorgaans een gunstige prognose, met 5-jaars algemene en kankerspecifieke overlevingskansen van respectievelijk 80-85% en 90-95%. De standaardbehandeling is chirurgie. De indicatie voor postoperatieve radiotherapie (RT) is afhankelijk van prognostische factoren zoals stadium, histologisch type, graad, invasiediepte en leeftijd. Resultaten van grote studies, zoals de Nederlandse PORTEC-1-studie (1990-1997), hebben de huidige indicatiestelling voor radiotherapie bepaald.¹⁻⁵ Voor een overzicht van achtergronden en behandeling van endometriumcarcinoom wordt verwezen naar 2 recente overzichtsartikelen in dit tijdschrift.^{6,7} Voor de patiënten met een hoog-intermediair risicoprofiel (2 van de 3 risicofactoren leeftijd 60 jaar of ouder, graad 3, of diepe invasie) werd in de PORTEC-2-studie (2002-2006) gerandomiseerd tussen uitwendige RT en vaginale brachytherapie. De eerste resultaten tonen dat vaginale brachytherapie effectief is, met eenzelfde goede vaginale controle en overleving, maar met minder

morbiditeit en betere kwaliteit van leven.^{8,9}

In tegenstelling tot de gunstige prognose van de meerderheid van de EC-patiënten heeft de kleine groep (10-15%) hoogrisicopatiënten een veel ongunstiger beloop door meer metastasen op afstand. Bij de PORTEC-1-studie werden patiënten met slecht gedifferentieerd en diep infiltrerend EC (stadium IC graad 3) geregistreerd: bij deze groep was de 5-jaars-overleving 58%, waren er 23% metastasen op afstand als eerste recidief en 31% totaal.¹⁰ Graad 3 was de belangrijkste prognostische factor ('hazard ratio' (HR) 5,5; $p < 0,001$). Dit werd bevestigd in andere studies. Stadium I en II graad 3-tumoren, tumoren met ongunstige histologie (sereus en clearcellcarcinoom) en stadium III-tumoren hebben een ongunstigere prognose. Ook stadium IB graad 3-tumoren met lymfangio-invasieve groei hebben een verhoogde kans op metastasen.¹¹

De rol van adjuvante chemotherapie bij hoogrisico stadium I/II- en stadium III-EC is in 2 gerandomiseerde studies onderzocht. In beide studies werd cyclofosfamide, adriamycine, cisplatine (CAP)-

Tabel 1. Samenvatting van de PORTEC-3-studie (CKTO 2006-04).

Titel	PORTEC-3, fase III gerandomiseerd multicenteronderzoek naar chemotherapie tijdens en na uitwendige radiotherapie bij patiënten met hoogrisico- of gevorderdstadium-endometriumcarcinoom
Primaire doelstellingen:	vaststellen of behandeling met chemoradiatie en adjuvant chemotherapie de overleving en recidiefvrije overleving verbetert, vergeleken met postoperatieve radiotherapie alleen
Primair eindpunt en statistiek	actuariële 5-jaarsoverleving 'power' >80% om verschil van 11,5% in 5-jaarsoverleving aan te tonen (HR voor combinatietherapie 0,62); bij 670 patiënten 'power' >80% voor 10% verschil (HR 0,67)
Secundaire doelstellingen:	onderzoeken en vergelijken van de kwaliteit van leven en behandelingsgerelateerde morbiditeit
Inclusiecriteria FIGO 1988	histologisch bevestigd endometriumcarcinoom, FIGO-stadium en -graad: 1. stadium IB, graad 3 met lymfangio-invasieve groei 2. stadium IC of IIA, graad 3 3. stadium IIB 4. stadium IIIA of IIIC (cytologisch stadium IIIA alleen indien graad 3) 5. stadium IB, IC, II, IIIA of IIIC, indien sereus of clearcellhistologie 6. geen macroscopische resttumor 7. WHO-performancestatus 0-2
FIGO 2008	1. stadium IA met invasie en graad 3 en lymfangio-invasieve groei 2. stadium IB, graad 3 3. stadium II 4. stadium IIIA of IIIC; IIB indien alleen parametriumvasie 5. stadium IA (met invasie), IB, II, IIIA of IIIC, indien sereus of clearcellhistologie
Randomisatie	uitwendige radiotherapie van het bekkengebied versus radiotherapie, gecombineerd met 2 kuren cisplatinum 50 mg/m ² op dag 1 en 22, gevolgd door 4 kuren carboplatine AUC=5 en paclitaxel 175 mg/m ²
Aantal patiënten	500 (670 indien in internationaal verband haalbaar binnen 5 jaar)

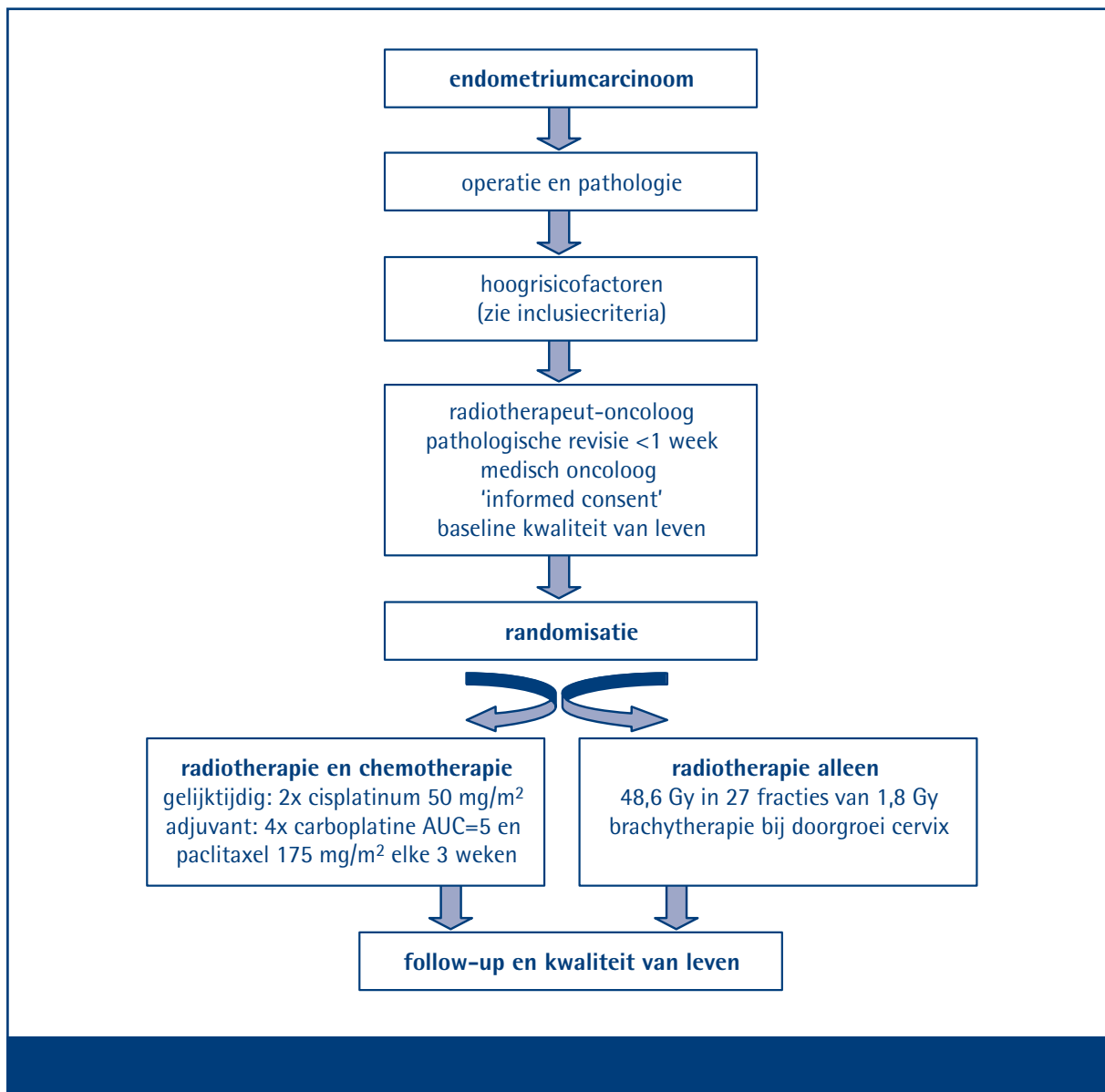
chemotherapie vergeleken met radiotherapie, en werd geen verschil in overleving of recidiefkans gevonden.¹²⁻¹³ In de Italiaanse studie (345 patiënten) waren de totale en progressievrije overleving na 5 en 7 jaar identiek; RT gaf uitstel van een bekkenrecidief en chemotherapie uitstel van metastasen op afstand, doch het uiteindelijk resultaat was gelijk.¹²

Een volgende logische stap is het gecombineerd geven van chemotherapie en radiotherapie; bij vele andere tumorsoorten de standaardbehandeling. Een fase II-studie van de RTOG bij 46 patiënten (29 stadium III en 15 stadium I-II met risicofactoren) met 2 kuren cisplatinum tijdens en 4 kuren cisplatinum en paclitaxel na RT toonde effectiviteit van combinatietherapie, met 4-jaars totale en ziektevrije overleving van 85% en 81%. In stadium I en II waren er geen bekkenrecidieven.¹⁴ Er was 16% graad 3- en 5% graad 4-toxiciteit. Op de ASCO-meeting in 2007

werd de fase III NSGO/EORTC-studie gepresenteerd, waarin voor 382 patiënten met hoogrisico-EC (stadium I-II met tenminste 1 van de risicofactoren graad 3, diepe invasie, non-diploïd DNA, of ongunstige histologie (sereus, clearcell, of anaplastisch) gerandomiseerd werd tussen RT alleen en RT plus chemotherapie (4 kuren platinum bevattende therapie, meest AP).¹⁵ Er was een significant voordeel van 7% in 5-jaars progressievrije overleving voor RT plus chemotherapie (79 versus 72%, $p=0,03$), doch geen verschil in totale overleving ($p=0,08$).

Doelstellingen en criteria voor deelname

In PORTEC-3 wordt onderzocht of de combinatie van radiotherapie met cisplatinum, gevolgd door 4 kuren carboplatine/paclitaxel adjuvant meerwaarde heeft boven radiotherapie alleen. De PORTEC-3-



Figuur 1. Schema PORTEC-3-studie.

studie is door KWF-CKTO goedgekeurd (CKTO 2006-04). Patiënten met EC met hoogrisicofactoren komen in aanmerking voor de PORTEC-3-studie (zie *Tabel 1* en *Figuur 1*). Er mag geen sprake zijn van macroscopische resttumor. Verder geldt dat zij een WHO-performancescore van 0, 1 of 2 moeten hebben en er geen contra-indicaties voor chemotherapie zijn. Er wordt in de PORTEC-3-studie centrale pathologierevisie vóór inclusie verricht ter bevestiging van het hoogrisicoprofiel. In 2008 is de FIGO-stagering gewijzigd.¹⁶ *Tabel 2*, pagina 317 toont de verschillen en de bijbehorende inclusiecriteria voor PORTEC-3.

In de PORTEC-3-studie wordt gerandomiseerd tussen

postoperatieve uitwendige RT van het bekkengebied (48,6 Gy in 27 fracties van 1,8 Gy, met brachytherapie-boost bij cervicale invasie, standaardarm) of dezelfde RT gecombineerd met 2 kuren cisplatinum 50 mg/m² (3 weken interval), gevolgd door 4 kuren carboplatine AUC=5 en paclitaxel 175 mg/m² (3 weken interval, experimentele arm). De radiotherapie wordt gegeven met 3D conformatieradiotherapie of intensiteitsgemoduleerde radiotherapie ('intensity-modulated radiotherapy', IMRT) voor adequate behandeling van het doelgebied met zoveel mogelijk sparing van omringende weefsels en organen.

De PORTEC-3-studie heeft als doel overlevingsvoordeel door combinatiebehandeling aan te tonen,

Tabel 2. FIGO-stadium 1988 en 2008: stagering van endometriumcarcinoom.

Klinisch stadium	FIGO 1988	FIGO 2008	FIGO endometrium 2008
I	I/IIA* IA/B* IC*	I* IA* IB*	tumor beperkt tot het corpus uteri geen myometriuminvasie, of invasie tot minder dan de helft van de myometriumbreedte invasie tot meer dan de helft van de myometriumbreedte
II	II B*	II*	tumor invadeert het cervicale stroma; geen uitbreiding buiten de uterus**
III	III* IIIA* IIIB* IIIC*	III* IIIA* IIIB* IIIC* • IIIC ₁ • IIIC ₂	lokale en/of regionale uitbreiding van de tumor tumor invadeert de serosa en/of adnexen [#] betrokkenheid van de vagina en/of parametria lymfekliermetastasen in bekken en/of para-aortale gebied • positieve bekkenklieren • positieve para-aortale klieren, met of zonder positieve bekkenklieren
IV	IV* IVA IVB	IV* IVA IVB	tumorinvasie in de mucosa van blaas en/of darm, en/of metastasen op afstand invasie in de mucosa van blaas en/of darm metastasen op afstand, inclusief intra-abdominale metastasen en/of inguinale lymfekliermetastasen

*=differentiatiegraad 1, 2 of 3 (G1, G2 of G3), **=doorgroei in het endocervicale epitheel wordt beschouwd als stadium I en niet meer als stadium II, #=indien er naast betrokkenheid van adnex(en) ook sprake is van positieve peritoneale cytologie wordt het stadium verhoogd van stadium IIIA naar stadium IIIC.

maar zal ook essentiële informatie over de toxiciteit van de behandeling en de kwaliteit van leven bij deze oudere patiënten geven. Het kwaliteit-van-leven-onderzoek, de centrale PA-revisie vóór randomisatie en het bewaren van tumorweefsel voor translationeel onderzoek, maken dat PORTEC-3 veel meer vragen zal beantwoorden dan de primaire vraagstelling alleen.

De primaire en secundaire vraagstellingen zijn:

- Geeft toevoeging van chemotherapie tijdens en na de radiotherapie verbetering van de totale overleving en failure-vrije overleving (failure: recidief of overlijden door endometriumcarcinoom of door de behandeling)
- Wat zijn de kosten en baten van de behandeling (toxiciteit en kwaliteit van leven)

In totaal moeten 500 patiënten gerandomiseerd worden om met voldoende 'power' een verschil in totale 5-jaarsoverleving van 11,5% (HR 0,62) aan te tonen; er wordt gestreefd naar 670 patiënten voor 10% overlevingsverschil (HR 0,67), bij 5-jaarsoverleving na RT van 65%.

Stand van zaken

Het relatief zeldzaam voorkomen van hoogrisico-EC, het feit dat patiënten een voldoende conditie voor chemotherapie moeten hebben, en het grote verschil tussen de behandelingsarmen maken dat deze studie alleen in internationaal verband kan worden uitgevoerd.

Aan PORTEC-3 deelnemende grote internationale groepen zijn: National Cancer Research Institute (NCRI), Verenigd Koninkrijk; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG), Canada; Australia and New Zealand Gynecologic Oncology Group (ANZGOG), Australië en Nieuw Zeeland; MaNGO Group, Italië; Universiteit van Wenen, Oostenrijk; Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), Frankrijk.

In Nederland werd de studie eind 2006 geactiveerd; door de toegenomen wet- en regelgeving (WMO- en EU-wetgeving) duurde het 2 jaar voor de meeste Nederlandse instituten geactiveerd waren. In april 2008 startten de eerste centra van de MaNGO groep met randomisaties; vanaf september 2008 volgde

ANZGOG. Voor NCRI en NCIC CTG werden in mei 2009 eerste centra geactiveerd, en door NCRI de eerste 2 patiënten gerandomiseerd. Dit heeft geleid tot duidelijke stijging van de inclusie (per 20 oktober: 108 patiënten).

PORTEC-3 is een relatief ingewikkelde studie voor patiënten en behandelend artsen. Het grote verschil in prognose tussen de meerderheid van de EC-patiënten en die met hoogrisicoprofiel maakt het vroegtijdig uitleggen van de situatie essentieel. Hierbij maakt het groot verschil als de behandelend gynaecoloog een patiënte met hoogrisico-EC al goed informeert over de situatie en rationale van de PORTEC-3-studie.

Contact

Het protocol en verdere informatie betreffende de PORTEC-3-studie zijn te vinden op de trial website: www.clinicalresearch.nl/portec3. Randomisatie vindt plaats via internet. Voor vragen over de PORTEC-3-studie kunt u contact opnemen met de studiecöördinatoren of met het IKW Trialbureau, mw. B. Maltha of mw. K. Adema, tel.: 071 526 30 52.

Referenties

1. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma. *Clinical and histopathologic study of 540 patients. Obstet Gynecol* 1980;56:419-26.
2. Creutzberg CL, Van Putten WLJ, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *PORTEC Study Group. Lancet* 2000;355:1404-11.
3. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744-51.
4. Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:137-46.
5. Scholten AN, Van Putten WL, Beerman H., Smit VT, Koper PC, Lybeert ML, et al. Postoperative radiotherapy for stage I endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomised PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:834-8.
6. Scholten AN. Prognostische en predictieve factoren

voor het endometriumcarcinoom. *Ned Tijdsch Oncol* 2008; 5:199-207.

7. Creutzberg CL, Ottevanger PB, Kruitwagen RF, Nijman H. De PORTEC-studies: vooruitgang in de behandeling van endometriumcarcinoom. *Ned Tijdsch Oncol* 2008;5:348-57.

8. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, Van der Steen-Banasik EM, et al. Quality of life after radiotherapy for endometrial cancer: first results from the randomized PORTEC-2 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27 (Epub ahead of print, June 22, 2009 as 10.1200/JCO.2008.20.2424).

9. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, Van der Steen-Banasik EM, et al. Vaginal brachytherapy versus external beam pelvic radiotherapy for high-intermediate risk endometrial cancer: Results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr LBA5503)

10. Creutzberg CL, Van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, Van den Bergh AC, De Winter KA, Koper PC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1234-41.

11. Briët JM, Hollema H, Reesink N, Aalders JG, Mourits MJ, Ten Hoor KA, et al: Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96:799-804.

12. Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, et al. Adjuvant chemotherapy vs. radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006;95:266-71.

13. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, et al. JGOG2033: Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy vs cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: A Japanese Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2008;108:226-33.

14. Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesi J, Cooper J, Burke T. 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;103:155-9.

15. Hogberg T, Rosenberg P, Kristensen G, De Oliveira CF, De Pont Christensen R, Sorbe B, et al. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT) ± chemotherapy (CT) in early-stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991). *J Clin Oncol* 2007, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25,18S:5503.

16. FIGO Committee on gynaecologic oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 1009;105:103-4.

Ontvangen 6 juli 2009, geaccepteerd 10 juli 2009.

Correspondentieadres

Mw. dr. C. L. Creutzberg, radiotherapeut-oncoloog

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Klinische Oncologie
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Tel.: 071 526 51 20
E-mailadres: c.l.creutzberg@lumc.nl

Dhr. prof. dr. H.W. Nijman, gynaecoloog-oncoloog

Universitair Medisch Centrum Groningen
Afdeling Gynaecologische Oncologie
Postbus 30.001
9700 RB Groningen

Mw. dr. P.B. Ottevanger, internist-oncoloog

UMC St. Radboud
Afdeling Medische Oncologie
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen

Dhr. prof. dr. R.F.M. Kruitwagen, gynaecoloog-oncoloog

Academisch ziekenhuis Maastricht
Afdeling Gynaecologie
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.