

OVHIPEC-studie in combinatie met het gebruik van het ALEA eCRF-systeem

Auteurs W.J. van Driel, O.B. Dalesio en E. van der Donk

Trefwoorden eCRF, HIPEC, hyperthermie, intraperitoneale chemotherapie, ovariumcarcinoom

Samenvatting

Patiënten waarbij de diagnose 'ovariumcarcinoom' wordt gesteld, hebben in het merendeel een stadium III of IV-ovariumcarcinoom ten tijde van het stellen van de diagnose. De 5-jaarsoverleving van deze groep varieert tussen de 20 en 40% na een behandeling met debulkingschirurgie en chemotherapie. Gezien deze cijfers is het wenselijk dat nieuwe behandelingsstrategieën worden ontwikkeld om de ziektevrije en de totale overleving te verbeteren.

Een van de mogelijkheden om dit te bereiken, is het intraperitoneaal toedienen van chemotherapie onder hypertherme omstandigheden, zoals dit

bij het naar het peritoneum gemetastaseerde coloncarcinoom toegepast wordt. Er is een fase III-studie gestart, waarbij patiënten met stadium IIIC-ovariumcarcinoom gerandomiseerd worden tijdens de intervaldebulking tussen het wel of niet spoelen van de buik met chemotherapie (cisplatine) onder hypertherme omstandigheden, de zogenoemde OVHIPEC-studie. Tijdens deze studie wordt gebruik gemaakt van elektronische 'Case Report Forms' (eCRF's), een systeem dat ontwikkeld is door het Data Center van het NKI-AvL.

(Ned Tijdschr Oncol 2008;5:326-30)

Inleiding

In Nederland wordt per jaar bij ongeveer 1.500 vrouwen de diagnose 'ovariumcarcinoom' gesteld, waarvan ongeveer 1.100 vrouwen overlijden. Hiermee is het ovariumcarcinoom de frequentste oorzaak van sterfte aan een gynaecologische maligniteit. In een vroeg stadium (I of II) bestaat de behandeling uit het verrichten van een stadiëringslaparotomie, eventueel gevolgd door chemotherapie (carboplatine-paclitaxel). Bij een stadium III of IV bestaat de behandeling uit een combinatie van een maximale effort tot verwijderen van alle ziekte (debulkingschirurgie) en 6 kuren carboplatine-paclitaxel.

Naast de intraveneuze toediening van de chemotherapie is het ook mogelijk om chemotherapie intraperitoneaal toe te dienen. Dit kan op 2 manieren: hetzij cyclisch postoperatief via een in de buik ingebrachte katheter of een eenmalige spoeling van de buik met chemotherapie wel of niet onder hypertherme omstandigheden. De OVHIPEC-studie betreft de peroperatieve eenmalige toediening (tijdens de intervaldebulking) van cisplatine onder hypertherme omstandigheden.

Peroperatieve hypertherme intraperitoneale chemotherapie

Het toedienen van intraperitoneale chemotherapie is gebaseerd op de ervaringen die gedaan zijn met de peritoneaal dialyse, zoals die beschreven zijn door Dedrick et al.¹ Door het intraperitoneaal toedienen van chemotherapie kan intra-abdominaal een hoge concentratie chemotherapie bereikt worden met acceptabele systemische bijwerkingen. Deze manier van toedienen is met name aantrekkelijk voor het behandelen van ziekten, die zich voor een groot deel van hun natuurlijk beloop beperken tot de abdominale holte, zoals het ovariumcarcinoom. De keuze van het toedienen van chemotherapie wordt bepaald door de intrinsieke activiteit voor de te behandelen ziekte en de moleculegrootte van het chemotherapeutikum. Zowel cisplatine als paclitaxel hebben hiervoor een gunstig profiel. Het intraperitoneaal toedienen van chemotherapie onder hypertherme omstandigheden heeft een synergistisch effect op de werking van de toegediende chemotherapie op zowel immunologisch als direct cytotoxisch gebied. Na het verschijnen van de studie door Armstrong et

al. in 2006 is de interesse voor het postoperatief toedienen van intraperitoneaal chemotherapie voor patiënten met een hoog stadium ovariumcarcinoom toegenomen.² Op basis van een aantal gerandomiseerde studies is er in 2006 door het 'National Cancer Institute' een statement afgegeven, die stelt dat het intraperitoneaal toedienen van chemotherapie bij patiënten met stadium III-ovariumcarcinoom na een optimale debulking standaard zou moeten zijn.³ Hierna kwam een uitgebreide discussie tussen voor- en tegenstanders van de postoperatieve intraperitoneale chemotherapie op gang.^{4,5}

De tegenstanders van de postoperatieve intraperitoneale chemotherapie gebruiken een aantal argumenten dat tegen deze vorm van intraperitoneale toediening zou pleiten. Een van de punten die genoemd wordt, is dat niet de concentratie in het dialysaat van belang is, maar de bereikte concentratie in de tumor en dat de infiltratiediepte van het chemotherapeuticum in de tumor of peritoneum slechts 2 mm is. Wanneer er restlaesies zijn van meer dan enkele millimeters zou de intraperitoneale toediening maar een beperkte waarde hebben. Een ander argument is dat door postoperatieve adhesievorming niet de hele buik wordt blootgesteld aan de chemotherapie en dat daarnaast door deze wijze van toedienen de retroperitoneale laesies niet bereikt worden. Als laatste tegenargument wordt gebruikt dat er vaak uitgebreide chirurgie verricht moet worden, waarbij het relatief vaak nodig is om darmnaden aan te leggen. In dit geval is de postoperatieve intraperitoneale toediening van chemotherapie relatief gecontraïndiceerd vanwege een verhoogde kans op naadlekkage.

Wanneer deze argumenten bekeken worden in het licht van de peroperatieve intraperitoneale chemotherapie, zijn deze als volgt te weerleggen. Allereerst wordt er tijdens de intervaldebulking gestreefd naar een macroscopische complete debulking maar zal in ieder geval getracht worden om tot restlaesies van enkele millimeters te komen. Adhaesies zijn tijdens de operatie nog geen obstakel, omdat deze nog niet gevormd zijn. Indien er grote retroperitoneale laesies aanwezig zijn, wordt over het algemeen getracht deze te verwijderen, waarbij het retroperitoneum wordt geopend. De darmnaden worden pas na het spoelen van de buik aangelegd, waardoor de kans op naadlekkages kleiner wordt.

HIPEC-behandeling bij coloncarcinoom

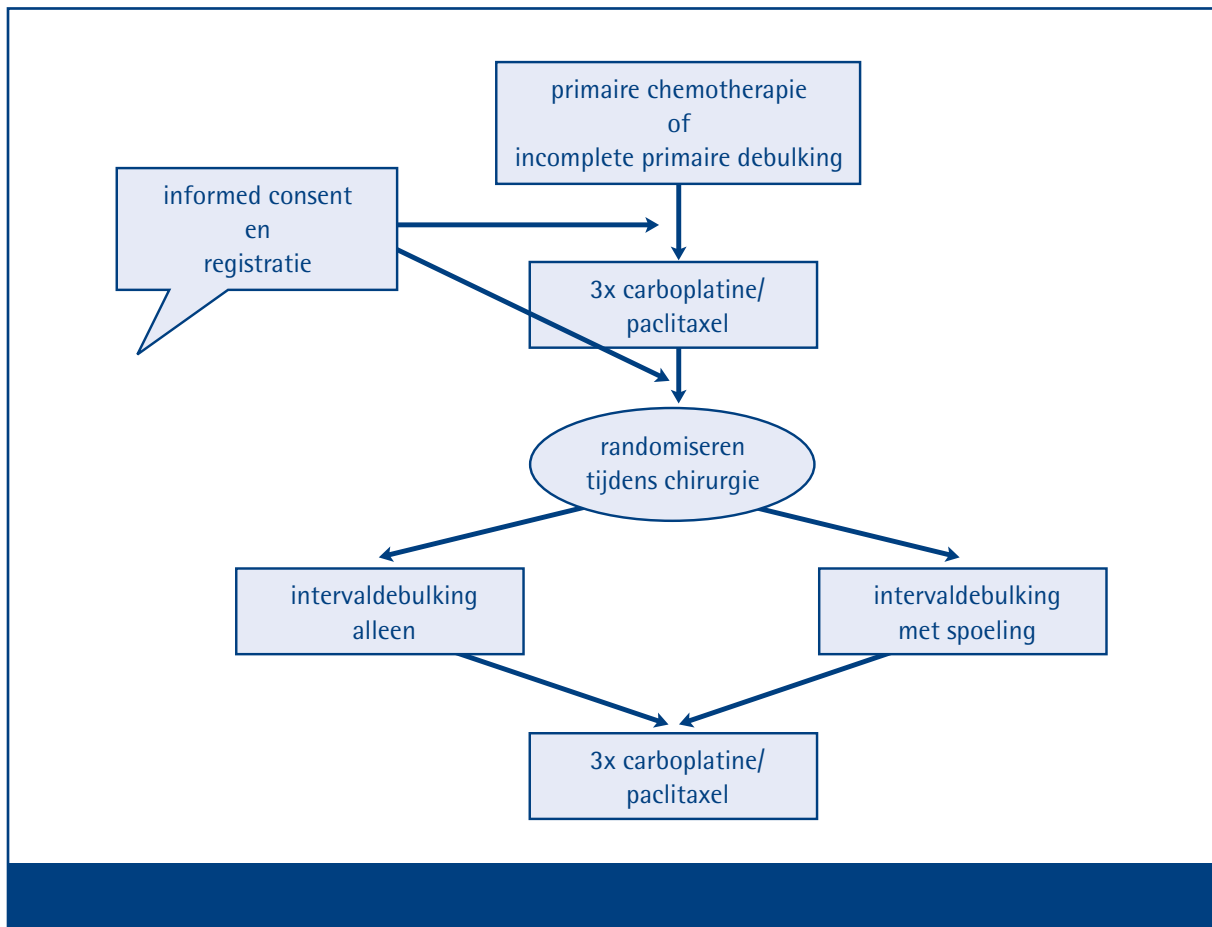
Met het toedienen van peroperatieve intraperitoneale chemotherapie onder hypertherme omstandigheden

(HIPEC) is in Nederland uitgebreide ervaring opgedaan met de behandeling van het peritoneaal gemetastaseerde coloncarcinoom. Een gerandomiseerde studie, waarbij patiënten werden gerandomiseerd tussen behandeling met chemotherapie enerzijds (n=51) en debulkingschirurgie met HIPEC anderzijds (n=54), laat een toename zien van de mediane overlevings-tijd met 10 maanden voor de groep patiënten die behandeld is met HIPEC.⁶ Er was een duidelijke verbetering van de mediane totale overleving in de groep die behandeld is met de HIPEC. Een tweetal factoren was van invloed op de overleving: de preoperatieve tumorload bij aanvang van de chirurgie en de hoeveelheid tumor die resteerde aan het einde van de chirurgische procedure.

HIPEC-behandeling bij het ovariumcarcinoom

Een systematische review van de literatuur naar de ervaringen van het intraperitoneaal toedienen van chemotherapie onder hypertherme omstandigheden bij patiënten met ovariumcarcinoom door Sugarbaker et al., laat zien dat er een positief effect lijkt te zijn op de totale overleving van deze groep patiënten.⁷ Bij deze review is een medlinesearch verricht op ovariumcarcinoom, ovariumkanker, hyperthermie, chemohyperthermie, intraperitoneaal, chemotherapie en chemoperfusion. De artikelen moesten een analyse van de morbiditeit, mortaliteit, overleving of kwaliteit van leven bevatten en de beschreven behandeling moest een combinatie zijn van chirurgie en peroperatieve toediening van chemotherapie onder hypertherme omstandigheden.

Van de 78 gevonden artikelen voldeden er 14 aan de gestelde criteria. Door de uiteenlopende chemotherapieschema's was het niet mogelijk om een meta-analyse uit te voeren. Van deze 14 studies was er slechts 1 prospectief: het betrof in alle gevallen studies van patiënten met gerecidiveerde ziekte. Wat betreft het gebruikte chemotherapeuticum was er een grote variatie. De meeste studies gebruikten cisplatine, waarbij de dosis varieerde van 25-150 mg/ml. Er werden echter ook veel andere combinaties gebruikt, waarvan geen van de schema's vergelijkbaar waren. De ziektevrije overleving, die in 4 studies wordt vermeld, varieerde tussen 10 en 26 maanden; daarnaast wordt er een mediane overleving van 22-28 maanden vermeld. De mortaliteit wordt in alle studies vermeld en varieert tussen 0 en 10%. Twaalf studies laten cijfers zien met betrekking tot de morbiditeit: de frequentste complicaties zijn darmperforatie, fistel-



Figuur 1. Schematische weergave van de opzet van de OVHIPEC-studie.

vorming, bloeding, sepsis, abscesvorming, en re-interventie. Deze cijfers variëren van 0-15%.

Aangezien deze gegevens gebaseerd zijn op retrospectieve studies is, om de plaats van de HIPEC bij het primair ovariumcarcinoom te kunnen bepalen, de gerandomiseerde OVHIPEC-studie van start gegaan.

OVHIPEC-studie

De OVHIPEC-studie is een multicenter gerandomiseerde fase III-studie (opzet zie *Figuur 1*). Patiënten met een stadium IIIC-ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of extraperitoneaal ovariumcarcinoom, waarbij er een indicatie is voor een intervaldebulking, komen in aanmerking voor de studie. Tijdens de intervaldebulking wordt gerandomiseerd tussen intervaldebulking alleen of intervaldebulking met OVHIPEC, waarbij onder hypertherme omstandigheden de buik gespoeld wordt met cisplatine. Primair eindpunt is de ziektevrije overleving, secundair eindpunt is de totale overleving, tumorrespons, morbi-

diteit, toxiciteit en kwaliteit van leven. Uitgebreidere informatie over deze studie is te vinden op www.wogonline.nl onder Studies: OVHIPEC-1.

OVHIPEC en het ALEA eCRF-systeem

Bij de OVHIPEC-studie wordt gebruik gemaakt van elektronische 'Case Report Forms' (CRF's), het ALEA eCRF-systeem genoemd, dat ontwikkeld is door het Data Center van het NKI-AvL. De eCRF's zijn gepubliceerd op een webserver en worden in het ziekenhuis waar de patiënt geregistreerd is via het internet ingevuld door de lokale datamanager. De data op deze formulieren komt, nadat het opgeslagen is, direct bij de centrale datamanager in het NKI-AvL terecht (zie *Figuur 2*, pagina 329).

De formulieren zijn zodanig geprogrammeerd dat de lokale datamanager tijdens het invullen van de data door middel van waarschuwingen geattendeerd wordt op eventuele fouten of inconsistenties, zodat de gegevens direct gecorrigeerd kunnen worden.

Figuur 2. Een schermafbeelding van een elektronisch 'case report form' (eCRF).

Hierdoor komt de data zo 'schoon' mogelijk bij de centrale datamanager terecht.

Aangezien de OVHIPEC-studie een internationale multicenterstudie is, is het gebruik van deze manier van data verzamelen zeer voordelig. Formulieren dienen niet meer per post naar het centrale datamanagement te worden opgestuurd, om vervolgens handmatig ingetikt te worden in de database. Daarnaast gaat de communicatie tussen de lokale en centrale datamanager sneller via de server op het internet. De registratie en randomisatie van nieuwe patiënten gaat nog wel per fax naar het trialbureau in het NKI-AvL. Deze data worden op een later tijdstip toegevoegd aan de formulieren op de server van het eCRF-systeem.

Momenteel is het eCRF-systeem ook reeds in ge-

bruik genomen bij studies zoals CAIRO III en NVALT 8. De bedoeling is uiteindelijk om voor zoveel mogelijk, en zo niet alle studies in het NKI-AvL via dit systeem de data van patiënten te verzamelen.

Referenties

1. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita jr VT. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978; 62:1-11.
2. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43.
3. National cancer institute. NCI Clinical Announcement:

Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer, January 5, 2006. Available at http://ctep.cancer.gov/highlights/clin_annc_010506.pdf.

4. Trimble EL, Thompson S, Christian MC, Minasian L. *Intraperitoneal chemotherapy for women with epithelial ovarian cancer. Oncologist 2008;13:403-9.*

5. Vergote I, Amant F, Leunen K, Cadron I, Van Gorp T, Neven P, et al. *Intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer: the con view. Oncologist 2008;13:410-4.*

6. Verwaal VJ, Van Ruth S, De Bree E, Van Slooten GW, Van Tinteren H, Boot H, et al. *Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21:3737-43.*

7. Beijlic L, Jonson A, Sugarbaker PH. *Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. Ann Oncol 2007;18:1943-50.*

Ontvangen 12 september 2008, geaccepteerd 23 september 2008.

Correspondentieadres

Mw. dr. W.J. van Driel, gynaecoloog

Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
Afdeling Heelkundige Oncologische Disciplines/Gynaecologie
Postbus 90203
1006 BE Amsterdam
Tel.: 020 512 29 89
E-mailadres: w.v.driel@nki.nl

Mw. drs. O.B. Dalesio, methodoloog

Dhr. ing. E. van der Donk, technische projectcoördinator TENALEA-ID

Data Center

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: het eCRF-project is mede mogelijk gemaakt door het eTEN-programma van de Europese Unie. Datamanagement en statistiek van de OVHIPEC-studie zijn goedgekeurd door de CKTO en ontvangen een ondersteuning van het KWF.