

EFFECT HAIP-CHEMOTHERAPIE BEVESTIGEN IN GERANDOMISEERDE STUDIE

Chemopomp maakt doelgerichte behandeling levermetastasen mogelijk

Patiënten met levermetastasen van colorectaal carcinoom kunnen veel baat hebben bij chemotherapie die rechtstreeks vanuit een implanteerbare infusiepomp in de lever wordt toegediend. Dr. Bas Groot Koerkamp, oncologisch chirurg in het Erasmus MC, ontdekte in de Verenigde Staten hoe een dergelijke chemopomp de overleving met bijna 2 jaar kan verlengen. Hij is nu bezig om deze pomp in Nederland in te voeren.

Het idee van een chemopomp werd in de jaren tachtig al geopperd door prof. dr. Bob Pinedo. In de biografie¹ die vorig jaar werd gepubliceerd, wordt beschreven hoe de voormalig internist-oncoloog van het VUmc in Amsterdam deze behandeling zelfs al met succes bij een patiënt had toegepast, maar daarna toch op zoveel weerstand stuitte, dat het onderzoek werd gestopt en de pomp op de plank bleef liggen. Groot Koerkamp kan dat achteraf wel verklaren. 'Het probleem was dat in de jaren negentig veel nieuwe chemotherapeutica op de markt kwamen, zoals oxaliplatine en irinotecan.

Daar werd veel van verwacht. Bovendien werd gedacht dat er veel nieuwe middelen zouden volgen, vandaar dat men geen zin had om moeilijk te gaan doen met zo'n pomp.'

Helaas kwamen die verwachtingen niet uit, zeker niet voor patiënten met resectabele levermetastasen van colorectaal carcinoom. De adjuvante chemotherapie bleek helemaal niet zo spectaculair als verwacht en had voor deze patiëntengroep zelfs geen enkele meerwaarde. Daarom is de standaardbehandeling nog altijd beperkt tot leverresectie; en dat terwijl bij 80 procent van deze patiënten de ziekte later weer terugkomt, vaak opnieuw in de lever.

Herontdekt in de VS

Ruim 5 jaar geleden werd de chemopomp min of meer 'herontdekt' door Groot Koerkamp in het Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) in New York, waar hij gedurende 2 jaar een chirurgische specialisatie deed op het gebied van lever-, alvleesklier- en galwegtumoren. Hij ontmoette daar dr. Nancy Kemeny, de arts die de behandeling met de chemopomp oorspronkelijk heeft bedacht. In tegenstelling tot Pinedo en collega's lukte het haar wél om de behandeling in te voeren in de standaardzorg. Sindsdien zijn in het MSKCC al meer dan 1.000 patiënten behandeld met chemotherapie via de arteriële bloedvoorziening van de lever door middel van de zogenaamde *hepatic arterial infusion pump* (HAIP). De behandeling heeft verrassend →



Met de hand wordt de beoogde positie van de chemopomp bepaald.



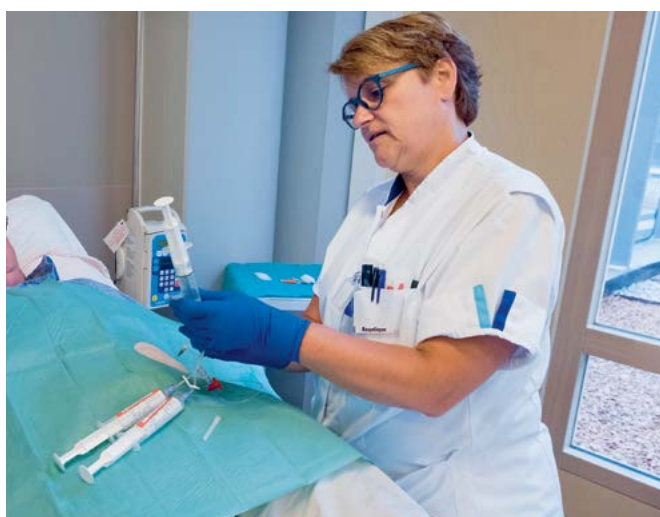
Er wordt een steriel veld aangelegd om vervolgens te starten met het aanprikken van de chemopomp.



De aanprikpoort wordt opgezocht. Deze is goed te voelen doordat de poort boven de chemopomp uitsteekt.



De chemopomp wordt onder een hoek van 90 graden met een naald aangeprikt. Door het kraantje open te zetten, wordt gecontroleerd of de positie van de naald goed is.



De overmaat aan vloeistof komt door de overdruk in de chemopomp automatisch in de spuit na het openen van het kraantje.



Vervolgens wordt het reservoir van de chemopomp gevuld. Daarna wordt de naald verwijderd en kan de patiënt naar huis. Na 2 weken komt de patiënt weer naar het ziekenhuis voor de volgende vulling.



Dr. B. Groot Koerkamp is sinds 2014 werkzaam als oncologisch chirurg in het Erasmus MC. Hij deed in 2002 artsexamen aan de Erasmus Universiteit Rotterdam, waar hij in 2009 promoveerde op een onderzoek naar medische besluitvorming. Sinds 2003 is hij geregistreerd als epidemioloog en sinds 2011 als chirurg. Als KWF-fellow werkte hij van 2011 tot 2012 in het Amsterdam UMC, locatie AMC en het European Pancreas Center in Heidelberg, waarna hij nog 2 jaar werkte als klinisch fellow in het Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York. Hier heeft hij ook veel ervaring opgedaan met HAIP-chemotherapie.



De chemopomp die tijdens de operatie wordt geïmplant.

positieve resultaten, ontdekte Groot Koerkamp, toen hij daar onderzoek naar deed tijdens zijn specialisatie in New York. Hij bestudeerde data van in totaal 2.368 patiënten die tussen 1992 en 2012 in het MSKCC waren behandeld voor levermetastasen van colorectaal carcinoom. Patiënten die na leverresectie ook behandeld waren met HAIP-chemotherapie bleken gemiddeld bijna 2 jaar langer te leven (mediane overleving: 67 versus 44 maanden). 'Een retrospectief onderzoek is natuurlijk altijd gevoelig voor bias, maar dit is wel een héél groot verschil, terwijl het ook om relatief grote patiëntenaantallen gaat. Ook als we de groepen corrigeerden voor aspecten zoals leeftijd en agressiviteit van de tumor, bleef het verschil zo groot', vertelt Groot Koerkamp. Het onderzoek werd vorig jaar gepubliceerd in het *Journal of Clinical Oncology*.²

Schijfvormige infusiepomp

De pomp die wordt gebruikt voor de HAIP-chemotherapie is een schijfvormige infusiepomp (zie foto) die ook wel bekend is van andere toepassingen, waaronder pijnbestrijding. De chirurg die de leverresectie uitvoert, kan de pomp direct tijdens dezelfde operatie onderhuids inbrengen en hem via een katheter verbinden met de leverslagader. Eventueel kan dit ook minimaal-invasief gebeuren, bijvoorbeeld met behulp van de Da Vinci-robot. Het positioneren van de katheter moet zorgvuldig worden gedaan: als de katheter te diep ligt, dan kan de leverslagader trombose. En als de katheter niet goed is gefixeerd, dan kan een arteriële bloeding ontstaan. Alle zijtakken van de leverslagader worden bij de operatie doorgenomen, om te voorkomen dat

de hoge dosis chemotherapie in de alvleesklier of twaalfvingerige darm terechtkomt, wat zou kunnen leiden tot een maagzweer, maagperforatie of ontsteking van de alvleesklier. Een afgesloten compartiment butaangas, dat wordt samengeperst bij het vullen van de pomp, zorgt voor een constante pompsnelheid van zo'n 1,5 ml per dag.

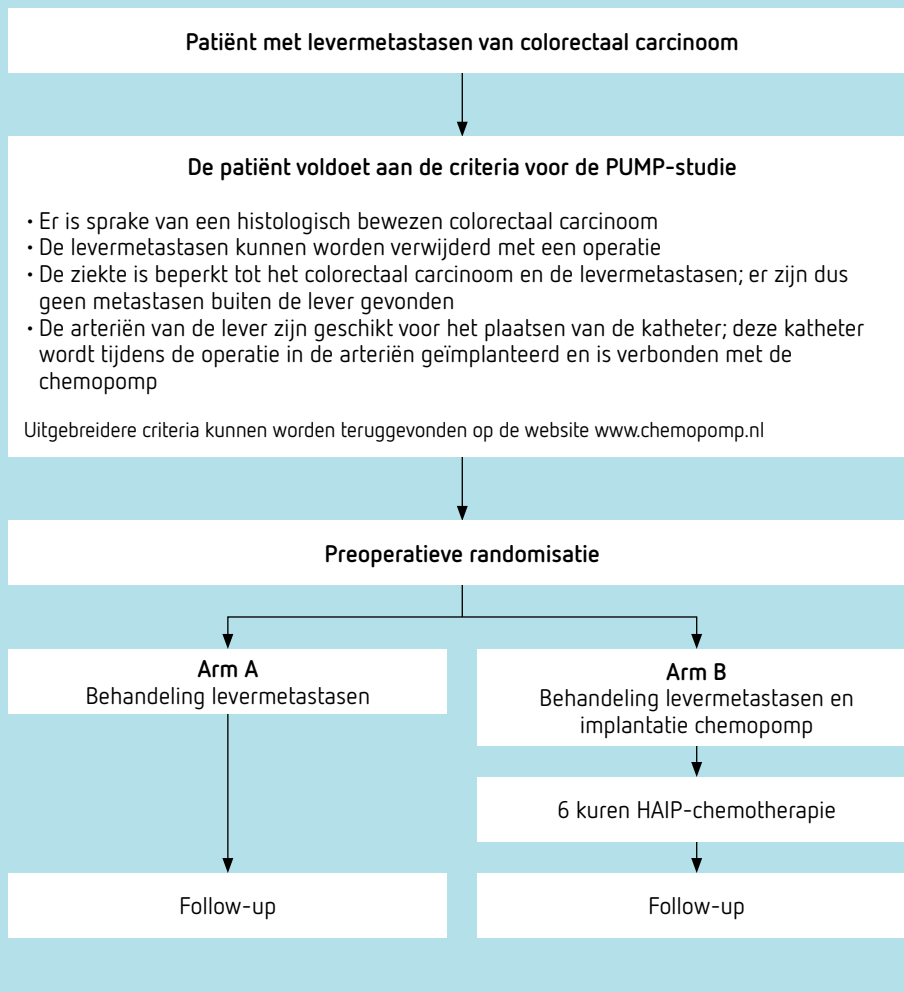
Weinig risico's

Aan het gebruik van de chemopomp zijn weinig risico's verbonden. Het belangrijkste aandachtspunt is dat de pomp elke 2 weken moet worden bijgevuld, hetzij met chemotherapeutikum hetzij met zoutoplossing, om te voorkomen dat de pomp droogvalt. Gebeurt dat toch, dan kan er namelijk bloed teruglopen in de katheter, waardoor de pomp verstopt raakt. Daarnaast moet in de gaten worden gehouden dat het chemotherapeutikum geen schade veroorzaakt aan de galwegen. 'Er is een risico op stricturen, waardoor de gal niet goed kan afstromen en het noodzakelijk kan zijn om een stent te plaatsen. Vrijwel altijd is dat te voorkomen doordat de internist-oncoloog, die verantwoordelijk is voor de toediening van de chemotherapie via de pomp, de bloedwaardes goed in de gaten houdt en we de dosering verlagen zodra de bilirubinewaardes oplopen', zegt Groot Koerkamp.

Succesformule

In principe is de chemopomp te vullen met elk willekeurig chemotherapeutikum, maar met name de combinatie van de pomp met het middel floxuridine blijkt een succesformule te zijn. 'Floxuridine lijkt moleculair gezien veel op het bekende 5-fluorouracil, kortweg 5-FU, maar het verschil is dat floxuridine een heel hoog *first-pass*-effect heeft, waardoor het nauwelijks →

FLOWCHART PUMP-STUDIE



buiten de lever terechtkomt. In het verleden was dat juist een reden om het middel niet te gebruiken voor systemische behandeling, maar in dit geval is het juist een voordeel. We kunnen floxuridine toedienen in een veel hogere dosering met een 400 keer hogere concentratie in de kankercel dan bij systemische toediening van 5-FU. Omdat het de lever nauwelijks uitkomt, zijn er toch heel weinig bijwerkingen', vertelt Groot Koerkamp enthousiast.

Zonder pomp valt er met floxuridine ook weinig te beginnen, omdat het al binnen enkele minuten wordt afgebroken in de lever. Een tweewekelijkse toediening via een katheter in de liesslagader zou om die reden bijvoorbeeld weinig zinvol zijn.

Dankzij de pomp is de lage halfwaardetijd van floxuridine geen probleem, omdat het middel gedurende 2 weken continu wordt toegediend.

Registratie floxuridine

Groot Koerkamp is na terugkomst uit de Verenigde Staten direct aan de slag gegaan om de chemopomp ook in Nederland in te voeren. Dat bleek echter nog niet zo eenvoudig. Het grootste probleem is dat floxuridine hier niet is geregistreerd. 'We mogen het middel nu wel gebruiken in studieverband, maar uiteindelijk willen we dat het ook beschikbaar komt voor standaardzorg voor patiënten met colorectale levermetastasen en intrahepatisch cholangiocarcinoom – daarvoor is registratie noodzakelijk. →

'We willen dat floxuridine ook beschikbaar komt voor standaardzorg – daarvoor is registratie noodzakelijk'

Het middel is heel goedkoop, terwijl de registratie 3 ton kost. Dat is een probleem; daarover zijn we nog in overleg met verschillende partners.'

Complexe samenwerking

Ondanks alle publicaties heeft Groot Koerkamp nog niet iedereen kunnen overtuigen van de voordelen van de chemopomp. Vandaar dat hij het effect graag wil bevestigen in een gerandomiseerde studie. De pilot van de zogenaamde PUMP-studie³ (zie flowchart) is reeds gestart in het Erasmus MC en Antoni van Leeuwenhoek. Het Amsterdam UMC (locatie AMC) en UMC Utrecht sluiten zich daar binnenkort bij aan. 'Voorlopig willen we het beperkt houden tot 4 centra. Het risico is namelijk dat resultaten verslechteren als je de behandeling niet vaak genoeg doet. Op zich is de behandeling geen *rocket science*, maar het moet wel met een groot multidisciplinair team worden uitgevoerd, anders werkt het niet. Zonder goede samenwerking tussen chirurg, interventieradioloog, oncologisch verpleegkundige en internist-oncoloog, zoals dr. Marjolein Homs in het Erasmus MC, is deze behandeling niet mogelijk', legt Groot Koerkamp uit. Om goede kwaliteit van zorg te garanderen is al twee keer een multidisciplinair team uit de 4 Nederlandse ziekenhuizen in New York geweest voor een tweedaagse workshop. Twee Amerikaanse chirurgen zijn bovendien naar Nederland gekomen voor supervisie bij het plaatsen van de eerste 8 chemopompen.

Overtuigende studie

Hoewel de pilot nog loopt, is de PUMP-studie begin juli al daadwerkelijk van start gegaan. In totaal zullen 230 patiënten met levermetastasen van

colorectaal carcinoom worden geïncludeerd, waarbij de helft alleen wordt behandeld met een leverresectie en de andere helft met een combinatie van leverresectie en HAIP-chemotherapie. De studie richt zich in eerste instantie op patiënten met colorectaal carcinoom met operabele levermetastasen. Groot Koerkamp: 'Voor patiënten met niet-operabele levermetastasen loopt op dit moment al de CAIRO5-studie. Zodra die is afgerond, willen we voor deze patiëntengroep ook een studie met de chemopomp starten. In dat geval zal het gaan om een vorm van inductiechemotherapie, met als doel de metastasen te verkleinen, zodat een operatie alsnog mogelijk wordt. Daarnaast kan de chemopomp worden gebruikt voor de behandeling van intrahepatisch cholangiocarcinoom. Ook daarbij zal het gaan om een vorm van inductiechemotherapie. We gaan dit maar bij een kleine groep van 35 patiënten onderzoeken, omdat de ziekte vrij zeldzaam is. In de Verenigde Staten is echter al wel uit onderzoek gebleken dat de 5-jaars-overleving bij deze patiënten met HAIP-chemotherapie verbetert van 0 naar 20 procent.'⁴ ←

Referenties

- 1 Steenhorst R. De ontdekkingsreis van Bob Pinedo. Uitgeverij Prometheus, november 2017.
- 2 Groot Koerkamp B, Sadot E, Kemeny NE, et al. Perioperative hepatic arterial infusion pump chemotherapy is associated with longer survival after resection of colorectal liver metastases: a propensity score analysis. *J Clin Oncol* 2017;35(17):1938-44.
- 3 www.chemopomp.nl.
- 4 Konstantinidis IT, Groot Koerkamp B, Do RK, et al. Unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: systemic plus hepatic arterial infusion chemotherapy is associated with longer survival in comparison with systemic chemotherapy alone. *Cancer* 2016;122(5):758-65.