

Adjuvante ‘hepatic arterial infusion pump’-chemotherapie met resectie in vergelijking met resectie alleen voor patiënten met resectabele colorectale levermetastasen: het PUMP-onderzoek

Adjuvant hepatic arterial infusion pump chemotherapy versus resection only for patients with resectable colorectal liver metastases: the PUMP trial

drs. F.E. Buisman¹, dr. M.Y.V. Homs², dr. D.J. Grünhagen³, prof. dr. C. Verhoef³, dr. B. Groot Koerkamp³, namens de PUMP-werkgroep

SAMENVATTING

Bijna 70% van de patiënten krijgt een recidief na resectie van colorectale levermetastasen (CRLM). Bij de helft van deze patiënten is dit een recidief in de lever. Er is op dit moment in Nederland geen standaardtherapie beschikbaar om de kans op recidiefziekte na de operatie te verkleinen. Een groot retrospectief onderzoek van het Memorial Sloan Kettering Cancer Center liet een winst van bijna twee jaar zien met ‘hepatic arterial infusion pump’ (HAIP)-chemotherapie. Patiënten krijgen een hoge dosis intra-arteriële chemotherapie

(floxuridine) toegediend met een chemopomp die subcutaan wordt geplaatst tijdens de resectie van de CRLM. Het Erasmus MC Kanker Instituut is samen met vijf andere centra in Nederland gestart met deze veelbelovende behandeling. Na het doorlopen van het haalbaarheidsonderzoek zijn de eerste drie ziekenhuizen in Nederland gestart met het gerandomiseerde PUMP-onderzoek waarbij het effect van adjuvante HAIP-chemotherapie met resectie van de CRLM wordt vergeleken met resectie van de CRLM alleen. (NED TIJDSCHR ONCOL 2019;16:289-92)

SUMMARY

Up to 70% of patients develop recurrences after resection of colorectal liver metastases (CRLM), involving the liver in half of the patients. In the Netherlands, resection alone is standard of care. A large propensity score analysis from Memorial Sloan Kettering Cancer Center demonstrated an overall survival benefit of almost two years in patients treated with adjuvant

hepatic arterial infusion pump (HAIP) chemotherapy. HAIP chemotherapy involves continuous intra-arterial infusion of high-dose floxuridine using a subcutaneous pump. The Erasmus MC Cancer Institute has developed a program on adjuvant HAIP chemotherapy in five centers in the Netherlands. A feasibility study has been conducted, and three centers started in the randomized controlled PUMP trial.

¹arts-onderzoeker, afdeling Chirurgie, ²medisch oncoloog, afdeling Medische Oncologie, ³chirurg, afdeling Chirurgie, Erasmus MC Kanker Instituut.

Correspondentie graag richten aan dhr. drs. F.E. Buisman, arts-onderzoeker chirurgie, afdeling Chirurgie, kamer Na-2113, Erasmus MC Kanker Instituut, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam, tel.nr.: 010 704 21 25, e-mailadres: f.buisman@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld. Tricumed GmbH levert de IP2000V-pomp voor het onderzoek zonder (contractueel vastgelegde) invloed te hebben op de onderzoeksopzet, analyse en presentatie van de resultaten.

Trefwoorden: adjuvante chemotherapie, chemopomp, colorectale levermetastasen, intra-arteriële chemotherapie, resectie

Keywords: adjuvant chemotherapy, colorectal liver metastases, hepatic arterial infusion pump chemotherapy, resection

ONTVANGEN 8 APRIL 2019, GEACCEPTTEERD 20 MEI 2019.

INLEIDING

De 10-jaarsoverleving na resectie van CRLM is ongeveer 25%. Dit is het gevolg van recidivering van ziekte bij 70% van de patiënten na de operatie.¹ Bij de helft van de patiënten met een recidief is de lever hierbij betrokken.¹ Met perioperatieve systemische chemotherapie wordt geen vermindering gezien in de overleving.^{2,3} Een recent retrospectief onderzoek laat zien dat adjuvante 'hepatic arterial infusion pump' (HAIP)-chemotherapie kan leiden tot een aanzienlijke overlevingswinst van gemiddeld twee jaar.⁴

SYSTEMISCHE CHEMOTHERAPIE

Systemische chemotherapie bij patiënten met resectabele CRLM is geen onderdeel van de behandeling in Nederland. Wereldwijd wordt systemische chemotherapie in de perioperatieve setting (neoadjuvant en adjuvant) echter breed toegepast. In Nederland wordt systemische chemotherapie alleen toegepast als inductiebehandeling voor 'bordeline' resectabele CRLM of bij initieel niet-resectabele CRLM. Een multicenter 'randomized controlled trial' (RTC) heeft de effectiviteit van perioperatieve FOLFOX onderzocht bij een groep van 364 patiënten (EORTC 40983). Patiënten werden gerandomiseerd voor perioperatieve FOLFOX (zes kuren voor en na resectie) of resectie alleen. Hoewel er in een per-protocolanalyse een verschil was in ziektevrije overleving, werd geen verschil gezien in de algehele overleving (vijfjaarsoverleving 51% met chemotherapie en 48% zonder).^{2,3} Retrospectieve series hebben gesuggereerd dat systemische chemotherapie mogelijk wel effectief kan zijn bij patiënten met een hoge ziektelast, weergegeven door een hoge 'clinical risk score' (CRS).⁵⁻⁷ De CRS is een score van vijf items, opgeteld tot een maximum van vijf punten: ziektevrij interval tussen resectie van de primaire tumor en detectie van CRLM, positieve klierstatus van de primaire tumor, meer dan 1 CRLM, grootste CRLM meer dan 5 cm in diameter en een CEA van >200 ng/ml.⁸ Patiënten worden ingedeeld in laag risico (0-2 punten) en hoog risico (3-5 punten). De onderzoeken die een betere overleving laten zien voor hoogrisicopatiënten die adjuvante systemische chemotherapie krijgen, zijn echter retrospectief en relatief klein.

'HEPATIC ARTERIAL INFUSION PUMP CHEMOTHERAPY'

HAIP-chemotherapie via de chemopomp is een behandeling die in de jaren tachtig is ontwikkeld in de Verenigde Staten en voornamelijk wordt toegepast in het Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) in New York. Tijdens de resectie van de CRLM wordt een chemopomp subcutaan geïmplanteerd. Een katheter die verbonden is met de chemopomp, wordt ingebracht in de arteria gastroduodenalis

waarmee de chemotherapie direct intra-arterieel in de lever wordt toegediend, zonder dat de katheter de doorbloeding van de lever verstoort. CRLM worden grotendeels arterieel van bloed voorzien en niet portoveneus, waardoor de dosis in de tumoren optimaal is via deze toedieningsroute. Het middel dat wordt gebruikt is floxuridine; dit is een oud en goedkoop chemotherapeutikum dat lijkt op 5-FU. Het unieke van dit middel is dat het een 95% 'first-pass'-effect heeft.⁹ Dit resulteert in een dosis die tot 400x hoger is in de lever-tumor.¹⁰ De chemopomp wordt percutaan gevuld waardoor continue chemotherapie voor langere tijd kan worden toegediend. Al in 1999 liet een RCT in de *New England Journal of Medicine* zien dat de overleving beter was met adjuvante HAIP-chemotherapie in combinatie met systemisch 5-FU bij patiënten met resectabele CRLM in vergelijking met resectie en 5-FU alleen.¹¹ Vervolgens zijn talrijke fase 2-onderzoeken gedaan waarbij de langetermijn-follow-up van bijna 300 patiënten een uitzonderlijk hoge 10-jaarsoverleving van 61% had.¹² Een recenter 'propensity score'-onderzoek van het MSKCC van 2.368 patiënten met resectabele CRLM liet een overlevingswinst van 23 maanden (67 maanden versus 44 maanden; $p < 0,001$; HR 0,67; 95%-BI 0,59-0,76; $p < 0,001$) zien met adjuvante HAIP-chemotherapie (785 patiënten). Bij laagrisicopatiënten was dit verschil zelfs 36 maanden (89 maanden versus 53 maanden; $p < 0,001$). Dit voordeel hield stand in het tijdperk van moderne systemische chemotherapie.⁴

Eind jaren 90 van de vorige eeuw is in een Duitse RCT een poging gedaan om het concept van intra-arteriële chemotherapie in de adjuvante setting na resectie van CRLM in Europa te introduceren.¹³ Dit onderzoek is vroegtijdig gestaakt nadat uit de interim-analyse bleek dat er geen verschil in effectiviteit kon worden aangetoond. Oorzaken hiervoor waren een onverwacht groot aantal patiënten dat niet aan behandeling toekwam en een onverwachte hoge toxiciteit van de behandeling. Er is echter een aantal fundamentele verschillen met de behandeling in MSKCC. Ten eerste werd in dit onderzoek 5-FU gebruikt in plaats van floxuridine. In tegenstelling tot floxuridine heeft 5-FU een minimaal 'first-pass'-effect waardoor intra-arteriële toediening van 5-FU tot veel toxiciteit leidde en een zeer hoge dosis niet mogelijk was. Daarnaast werd de behandeling intermitterend gegeven via een externe (niet-geïmplanteerde) pomp. Dit resulteerde in een beperkte blootstelling (halfwaardetijd van 5-FU is enkele minuten) en bovendien infectieuze en trombotische complicaties. Door het grote aantal centra dat deelnam aan de Duitse RCT was er onvoldoende borging van de kwaliteit van de behandeling en management van complicaties. In het PUMP-onderzoek wordt daarom gebruikgemaakt van een implanteerbare chemopomp, waarbij

TABEL 1. In- en exclusiecriteria.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Resectabele CRLM	Extrahepatische ziekte (niet: specifieke laesies tot 1 cm)
'Clinical risk score' 0-2 punten	Eerdere lokale behandeling (inclusief radiotherapie) van de lever
Geschikte arteriële anatomie	'Two-staged of liver first'-operaties
Normaal bloedbeeld	Immuungecompromitteerd

floxuridine continu wordt gegeven, in een beperkt aantal centra met getrainde multidisciplinaire teams.

RATIONALE

De resultaten uit MSKCC van adjuvante HAIP-chemotherapie bij patiënten met CRLM en een lage CRS zijn veelbelovend. Het PUMP-onderzoek is opgezet voor deze patiënten als een multicenter gerandomiseerd fase 3-onderzoek waarin resectie gevolgd door adjuvante HAIP-chemotherapie wordt vergeleken met resectie alleen. De complexiteit van HAIP-chemotherapie vereist een toegewijd multidisciplinair team, waarin naast de chirurgie en medische oncologie ook de radiologie, nucleaire geneeskunde en apotheek betrokken zijn. Om de teams optimaal voor te bereiden op de RCT is het PUMP-onderzoek voorafgegaan door een haalbaarheidsonderzoek. HAIP-chemotherapie is een behandeling met weinig systemische bijwerkingen en complicaties. De belangrijkste chirurgische complicaties zijn een infectie van de pomppocket, intra-abdominale bloeding, disfunctie van de chemopomp, arteria hepatica-trombose, kantelen van de chemopomp in de pomppocket en extra-hepatische perfusie van floxuridine.¹⁴ Extrahepatische perfusie kan, indien niet vroegtijdig onderkent, leiden tot ulcuslijden. Een late complicatie is biliare sclerose, door floxuridine, aangezien de galwegen met name door de arteria hepatica van bloed worden voorzien.¹⁵ Bij ernstige biliare sclerose is uiteindelijk een stentplaatsing nodig. Dit komt gelukkig zelden voor door dosisaanpassing van floxuridine op basis van laboratoriumbepalingen tijdens de behandeling.

PUMP-ONDERZOEK

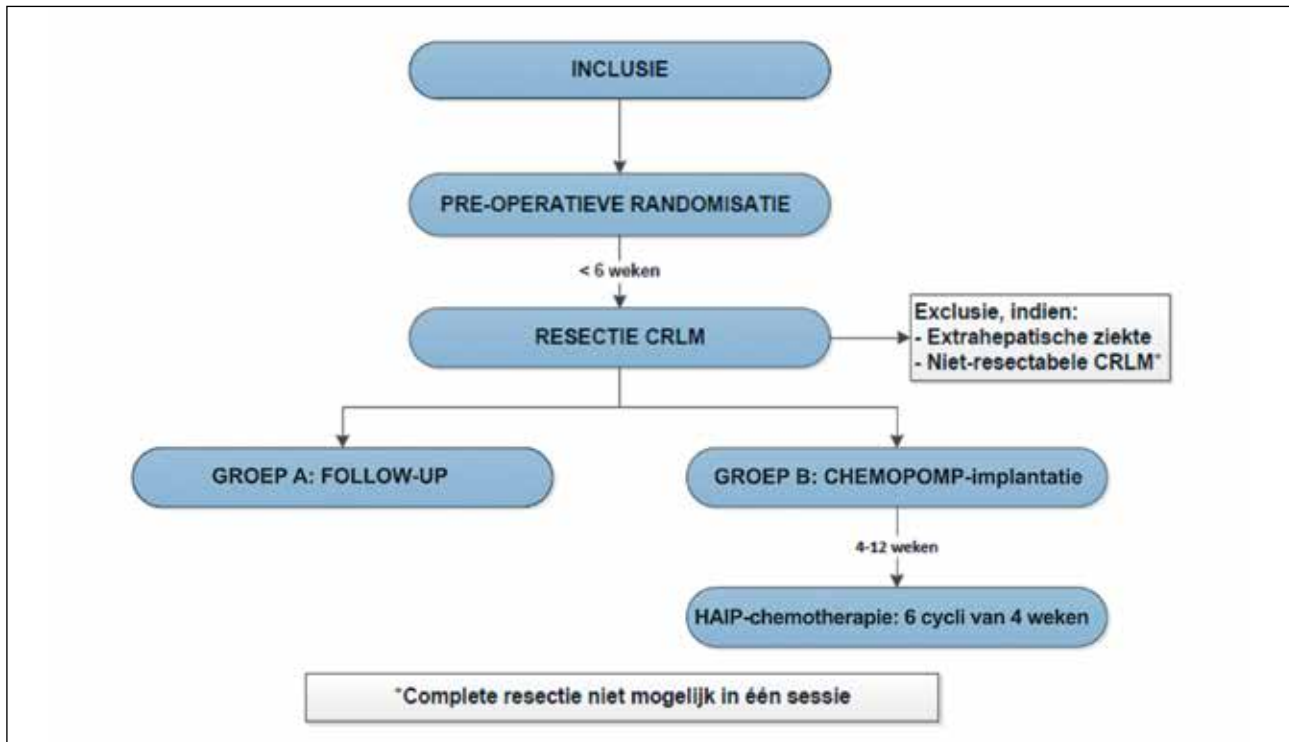
Het PUMP-onderzoek is een samenwerking tussen vijf centra in Nederland: Erasmus MC Kanker Instituut, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam UMC (locatie AMC), UMC Utrecht en het IJsselland Ziekenhuis (www.levernetwerk.nl). Tevens zullen binnenkort het Amphia Ziekenhuis en het Isala starten binnen de samenwerking.

Patiënten met resectabele CRLM, zonder extrahepatische ziekte, met een lage CRS (0-2 punten) komen in aanmerking

voor het onderzoek (www.chemopomp.nl). De in- en exclusiecriteria zijn samengevat in *Tabel 1*. Er wordt 1:1 gerandomiseerd en er worden 230 patiënten geïncludeerd. Patiënten in groep A ondergaan de standaardresectie, patiënten in groep B ondergaan de resectie met chemopompimplantatie en aanvullend zes kuren HAIP-chemotherapie (zie *Figuur 1*). Een kuur duurt vier weken; twee weken infusie van een floxuridine, heparine en dexamethason-oplossing afgewisseld met twee weken alleen infusie van een heparine-oplossing. Na de operatie wordt een Technetium-99-labeled macroaggregated albuminescan gemaakt om te controleren of er geen extrahepatische perfusie (bijv. naar de maag of de pancreas) via de chemopomp is. De eerst kuur start 4-8 weken na de operatie. Het primaire eindpunt is progressievrije overleving. Secundaire eindpunten zijn algehele overleving, kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit. De inclusieperiode is geschat op drie jaar. Na het doorlopen van een veiligheids- en haalbaarheids-onderzoek zijn inmiddels de eerste drie ziekenhuizen in Nederland gestart met het gerandomiseerde PUMP-onderzoek.

REFERENTIES

- Tomlinson JS, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007;25:4575-80.
- Nordlinger B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-16.
- Nordlinger B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1208-15.
- Groot Koerkamp B, 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;35:1938-44.
- Ayez N, et al. The use of neo-adjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases: Clinical risk score as possible discriminator. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:859-67.
- Rahbari NN, et al. Adjuvant therapy after resection of colorectal liver metastases: the predictive value of the MSKCC clinical risk score in the era of



FIGUUR 1. Stroomschema van het PUMP-onderzoek.

- modern chemotherapy. *BMC Cancer* 2014;14:174.
7. Sorbye H, et al. Predictive factors for the benefit of perioperative FOLFOX for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (EORTC Intergroup Trial 40983). *Ann Surg* 2012;255:534-9.
 8. Fong Y, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-18; discussion 18-21.
 9. Ensminger WD, et al. Clinical pharmacology of hepatic arterial chemotherapy. *Semin Oncol* 1983;10:176-82.
 10. Dizon DS, et al. Regional chemotherapy: a focus on hepatic artery infusion for colorectal cancer liver metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2008;17:759-71, viii.
 11. Kemeny N, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341:2039-48.
 12. Kemeny NE, et al. Updated long-term survival for patients with metastatic colorectal cancer treated with liver resection followed by hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy. *J Surg Oncol* 2016;113:477-84.
 13. Lorenz M, et al. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen). *Ann Surg* 1998;228:756-62.
 14. Allen PJ, et al. Technical complications and durability of hepatic artery infusion pumps for unresectable colorectal liver metastases: an institutional experience of 544 consecutive cases. *J Am Coll Surg* 2005;201:57-65.
 15. Ito K, et al. Biliary sclerosis after hepatic arterial infusion pump chemotherapy for patients with colorectal cancer liver metastasis: incidence, clinical features, and risk factors. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1609-17.