

Akademiska först ut i Sverige med **HIPEC** som behandling vid spridd ovarialcancer

Kvinnokliniken vid Akademiska sjukhuset är först i Sverige med varm cytostatika i buken, eller hyperterm intraperitoneal cytostatika, HIPEC, som behandling vid spridd äggstockscancer. Behandlingen utförs inom ramen för en internationell studie där man jämför överlevnaden efter enbart kirurgi som första behandling eller en kombination med HIPEC. Här beskriver **Marta Lomnytska**, överläkare vid kvinnokliniken på Akademiska sjukhuset och forskare vid Uppsala universitet, den senaste kunskapen på detta angelägna område.

Ovarialcancer drabbar 10–15 per 100 000 kvinnor årligen, de flesta mellan 60 och 70 år. Ovarialcancer uppträcks i 75 procent av fallen i de avancerade stadierna III-IV med en femårsöverlevnad på ungefär 50 procent¹.

Behandling av avancerad ovarialcancer består av cytoreduktiv kirurgi med borttagning av all synlig cancer², följd

av adjuvant cytostatikabehandling^{3,4}. Patienter som inte kan opereras primärt (exempelvis på grund av uttalad ascitesbildning, spridning till tarmen, lågt albumin) påbörjar sin behandling med neoadjuvant cytostatika i vanligtvis tre omgångar och sedan genomgår en fördröjd primärkirugi^{5,6}.

Under 2018 diagnostiserades 730 fall av ovarialcancer i Sverige, något som

motsvarade 0,5 procent av den totala sjukdomsbördan. Den totala beräknade kostnaden var 824 miljoner SEK med 230 miljoner SEK till sjukvårdssystemet, 55 miljoner SEK för sjukpenning och tidig pension, 539 miljoner SEK för tidig död och produktionsförlust. Den här rapporten beställdes av patientorganisationen Nätverket för gynekologisk cancer. Rapporten kom till slutsatsen att



bland annat förbättring av behandlingsstrategier är absolut nödvändigt för att minska de socioekonomiska följderna⁷.

OVHIPEC-2 är en multicenter-internationell fas III-studie som undersöker om behandling med hyperterm intraperitoneal cytotatika (HIPEC) i direkt anslutning till operationen kan förbättra överlevnaden för patienter med ovarialcancer stadium III som opereras primärt och radikalt⁸. I OVHIPEC-2-studien jämförs den standardkirurgiska behandlingen med samma behandling plus HIPEC med cisplatin 100mg/m² under 90 minuter i hypertermisk fas i direkt anslutning till operationen. Patienterna randomiseras till att få HIPEC eller ej efter den makroskopiska radikaliteten är uppnåd. Patienterna erhåller standardbehandling och standard som inkluderar nya läkemedel som PARP-bromsare och Avastin (VEGF-hämmare) samt uppföljning under fem år.

INTERNATIONELLT SAMARBETE

Studien bedrivs under regelverket av European Network for Gynecologic Oncology Trials. De nationella organisationer som deltar representerar Nederländerna, Frankrike, Italien, Storbritannien, Nordic Society for Gynecologic Oncology, Mayo Clinic (USA) sedan januari 2020, men efter pandemibegränsningarna släpptes med över 125 patienter randomiserade till juni 2022.

Det gynekologiska tumörkirurgi-teamet på Kvinnokliniken vid Akademiska sjukhuset är det centrum i Sverige som deltar i studien OVHIPEC-2 och utför den i samarbete med regionsjukhusen i Gävle, Hudiksvall, Falun, Nyköping, Eskilstuna och Universitetssjukhuset i Örebro varifrån patienterna remitteras för avancerad ovarialcancerkirurgi till Uppsala. Patienterna fortsätter sedan med adjuvant cytotatikabehandling och uppföljning på hemorterna. Den gynekologiska tumörkirurgienheten i Uppsala är certifierad av den europeiska organisationen för avancerad ovarialcancerkirurgi. I Uppsala genomgår årligen cirka 100 patienter med stadium III-IV ovarialcancerkirurgi med makroskopisk tumörfrihet i 90 procent av fallen. Median total överlevnad efter primär kirurgi i stadium III nådde 90 månader⁹. Cirka 35 patienter opereras primärt för ovarialcancer i stadium III och är lämpliga

för OVHIPEC-2-studien. Vi förväntar oss att 25–30 patienter blir intresserade av att delta i OVHIPEC-2 årligen. Samtliga patienter diskuteras på multidisciplinära konferenser. Vi utförde en genomförbarhet för studien HIPEC vid ovarialcancer under 2018–2020¹⁰ och vi randomiserade sex patienter i OVHIPEC-2 under sex månader från studiestarten hos oss i mars 2022.

Bakgrunden till att utföra denna studie baseras på positiva resultat avseende överlevnad från två randomiserade studier där patienter med ovarialcancer stadium III randomiserades till HIPEC eller ej i samband med fördröjd primärkirurgi, det vill säga kirurgi som utförs efter tre kurer av intravenös cytotatika^{11,12}.

KOSTNADEFFEKTIV BEHANDLING

Den första randomiserade fas III-studien heter OVHIPEC-1. Den visade en överlevnadsvinst på tolv månader hos de patienter som fick tre kurer intravenös cytotatikabehandling följt av kirurgi (också kallad för intervallkirurgi) med HIPEC¹¹ utan någon negativ påverkan på livskvaliteten¹³. Behandling med HIPEC visade sig var kostnadseffektiv¹⁴. De patienter som behandlades med HIPEC i studien OVHIPEC-1 har drabbats av återfall på bukhinna i betydligt mindre utsträckning än de patienter som fått standardkirurgi¹⁵. Den andra randomiserade fas III-studien visade ökning av två års återfallsfri överlevnad med 14,6 procent (11,9 procent efter standardkirurgi jämfört med 26,5 procent efter kirurgi med HIPEC) för patienter med stadium III-IV som startade sin behandling med tre kurer intravenös cytotatika¹².

Under HIPEC-behandlingen destrueras de resterande osynliga cancercellerna på bukhinna och bukorganens ytor med hjälp av cytotatika och dess negativa påverkan på cancercellers DNA, medan värme hjälper cytotatika att lättare tränga in sig i de resterande cellerna¹⁶. Man har i tre fas III-studier tidigare identifierat att intraperitoneal cytotatikabehandling i sex kurer med kateter förbättrade återfallsfri och total överlevnad jämfört med intravenös cytotatika-behandling¹⁷. Det noterades dock en generellt dålig tolerans av denna behandling till följd av en ackumulerad toxicitet, tarmkomplikationer och kateter-

komplikationer¹⁸. Studierna över HIPEC i ovarialcancer har byggt vidare på positiva resultat av de tidigare genomförda kateter-baserade studierna och modifierat idén till en engångs intraoperativ behandling med HIPEC.

BESVARAR VIKTIGA FRÅGOR

Idag saknas det evidens för effekten av HIPEC i anslutning till primärkirurgi. Det är en mycket relevant fråga då primärkirurgi utförs i 75 procent av fallen i stadium III jämfört med intervallkirurgi som utförs i 25 procent av fallen – den kategori som studerats i OVHIPEC-1. Hittills finns det bara resultat av små studier gällande HIPEC för primär ovarialcancer och resultat av en så stor studie som OVHIPEC-2 är av stor betydelse, särskilt med tanke på upplägget som internationell och randomiserad forskningsstudie.

Studien OVHIPEC-2 är den allra första studien som ska randomisera 538 patienter för att besvara frågan om tillägg av HIPEC ger kvinnor, som opereras för ovarialcancer stadium III primärt, en ökad totalöverlevnad. Den avancerade statistiska beräkningen siktar på en överlevnadsvinst på minst 24 månader, baserad på en antagen medianöverlevnad i den standardarm som jämförs med interventionsarmen på respektive 49,7 och 74,2 månader. Implementerbara resultat kommer inom två år efter studieslut.

Man kommer i studien OVHIPEC-2 att även analysera påverkan gällande tid till återfall, livskvalitet och även utföra en hälsoekonomisk analys. Om resultaten av studien är positiva avseende överlevnad, kommer ställning tas till ändring av behandlingsriktlinjerna.

Inom ramen för OVHIPEC-2 planeras, bland annat i Sverige, en analys av det internationellt insamlade materialet med huvudsyfte att identifiera prediktionsmarkörer för resultat av HIPEC-behandling.

I OVHIPEC-2-studien ska alla patienter ha exponerats för samma kirurgiska risker. HIPEC med cisplatin innebär risk för en systemisk toxicitet med negativ påverkan på njurfunktionen. För att undvika den risken har man med goda resultat använt natriumtiosulfat intravenöst under HIPEC-behandling¹¹, något som använts även i OVHIPEC-

DETTA ÄR OVHIPEC-2-STUDIEN

- Primärt utfall av OVHIPEC-2-studien att utvärdera om överlevnaden vid spridd äggstockscancer kan förbättras efter kirurgi med HIPEC jämfört med enbart kirurgi.
- Studien startade 2020 internationellt och beräknas pågå fram till 2025 och inkludera 538 randomiserade patienter.
- Patienterna randomiseras till att få HIPEC eller ej efter den makroskopiska radikaliteten är uppnådd.
- Skillnaden i den totala överlevnaden och i tiden för återfall, livskvalitet och hälsoekonomiska aspekter kommer att undersökas och data samlas in under den rutinmässiga femårs-uppföljningen.
- Inom ramen för studien är det dessutom inplanerat att internationellt samla blod- och vävnadsprover för analys i Sverige i syfte att hitta markörer som kan förutsäga resultat av HIPEC-behandling och därmed bättre kunna avgöra för vilka patienter behandlingen har störst effekt.
- Studiesponsorn är nederländska cancerinstitutet, NKI, med tumörkirurgen och forskaren Willemien van Driel som huvudprövare. Nordic Society för Gynekologisk Onkologi Klinisk forskningsenhet är den lokala sponsorn för Skandinavien, med tumörkirurgen och forskaren Berit Mosgraard som huvudprövare.
- Huvudprövare för OVHIPEC-2 i Sverige är Marta Lomnytska, överläkare vid kvinnokliniken Akademiska sjukhuset; medprövare: Ilvars Silins, överläkare vid kvinnokliniken och kirurgkliniken, Akademiska sjukhuset; Karin Glimskär Ståhlberg, överläkare och medicinskt ledningsansvarig för gynekologisk tumörkirurgi vid kvinnokliniken, Akademiska sjukhuset.

2-studien. I OVHIPEC-1-studien har man inte observerat någon signifikant skillnad i förekomsten av postoperativa komplikationer hos de patienter som genomgått standardkirurgin och de patienter som fått HIPEC efter kirurgi. Efter kirurgi med HIPEC observerades bara låggradiga tarm- och benmärgskomplikationer¹.

På Akademiska sjukhuset i Uppsala finns det en mångårig erfarenhet av HIPEC-behandling som utförs för kolorektal cancer med bukhinnespridning, pseudomyxoma peritonei samt mesoteliom. HIPEC-teamet vid Kirurgkliniken på Akademiska är en av fyra som utför den här högspecialiserade vården i Sverige.

PATIENTORGANISATIONERNAS ÅSIKT

Ett viktigt bidrag till OVHIPEC-2-planeringen var ett frågeformulär från Nätverket av kvinnor med gynekologisk cancer, ”Stichting Olijf”, som besvarades av patienterna i Nederländerna. Patienterna fick frågor om genomgången HIPEC, deras positiva och negativa upplevelser, svårighetsgrad av de negativa upplevelsena, erfarenhet som de önskar att dela med andra patienter, förväntningar från en klinisk studie, viktiga aspekter som bör nämnas när patienterna informeras om studien. Nordisk Organisation för Gynekologisk Onkologi involverade de danska patientorganisationerna och samlade patienternas bidrag och bedömning.

I Sverige har patientrepresentanter från GYNSAM, en samarbetsorganisation för patienter med gynekologisk cancer, under flera år deltagit i diskussioner om HIPEC-behandling vid ovarialcancer och den aktuella studien. Vi planerar att löpande informera patientrepresentanter om studiens framgång och samla eventuella erfarenheter.

REFERENSER

1. N. Colombo, C. Sessa, A. du Bois, J. Ledermann, W. G. McCluggage, European cancer mortality predictions for 2019. *30*, 672–705 (2019).
2. A. Du Bois et al., *Cancer*. 115, 1234–1244 (2009).
3. A. Du Bois, T. Baert, I. Vergote, Role of neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 37 (2019), pp. 2398–2405.
4. L. Kuroki, S. R. Guntupalli, Treatment of epithelial ovarian cancer. *The BMJ*. 371 (2020), , doi:10.1136/bmj.m3773.
5. I. Vergote et al., *New England Journal of Medicine*. 363, 943–953 (2010).
6. S. Kehoe et al., *The Lancet*. 386, 249–257 (2015).
7. ”Samhällskostnader för ovarialcancer 2018. Nordiq Analytics. *Gyncancer*. www.gyncancer.se. - 2020 - 43 pages.,” (available at www.gyncancer.se).
8. S. Koole et al., *International Journal of Gynecological Cancer*. 30, 888–892 (2020).
9. M. Lomnytska et al., (2021), doi:10.1016/j.ejso.2021.05.019.
10. M. Lomnytska, I. Silins, W. Graf, in *International Journal of Gynecologic Cancer (BMJ)*, 2019; https://ijgc.bmj.com/content/29/Suppl_4/A488.2, vol. 29, p. A488.2-A489.
11. W. J. van Driel et al., *New England Journal of Medicine*. 378, 230–240 (2018).
12. M. C. Lim et al., *JAMA Surg* (2022), doi:10.1001/JAMASURG.2022.0143.
13. S. N. Koole et al., Health-related quality of life after interval cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with stage III ovarian cancer. *European Journal of Surgical Oncology* (2019), , doi:10.1016/j.ejso.2019.05.006.
14. S. N. Koole et al., *Journal of Clinical Oncology*. 37, 2041–2050 (2019).
15. S. N. Koole et al., *International Journal of Gynecological Cancer*. 30 (2020), doi:10.1136/ijgc-2020-001825.
16. P. H. Sugarbaker, Management of peritoneal metastases - Basic concepts. *J BUON*. 20 (2015), pp. S2–S11.
17. D. K. Armstrong et al., *New England Journal of Medicine*. 354, 34–43 (2006).
18. J. L. Walker et al., *Gynecol Oncol*. 100, 27–32 (2006).

MARTA LOMNYTSKA, ÖVERLÄKARE VID KVINNOKLINIKEN
AKADEMISKA SJUKHUSET OCH FORSKARE VID UPPSALA UNIVERSITET,
MARTA.LOMNYTSKA@KBH.UU.SE

