

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/69484>

Please be advised that this information was generated on 2019-04-21 and may be subject to change.

De PORTEC-studies: vooruitgang in de behandeling van endometriumcarcinoom

The PORTEC trials: advances in treatment of endometrial carcinoma

Auteurs	C.L. Creutzberg, P.B. Ottevanger, R.F.P.M. Kruitwagen en H.W. Nijman
Trefwoorden	chemotherapie, endometriumcarcinoom, gerandomiseerde studie, prognostische factoren, radiotherapie
Key words	chemotherapy, endometrial carcinoma, prognostic factors, radiotherapy, randomised trial

Samenvatting

De PORTEC-studies zijn Nederlandse gerandomiseerde multicenterstudies naar de waarde van radiotherapie na de operatie voor een stadium I-endometriumcarcinoom. De PORTEC1-studie, waaruit bleek dat postoperatieve radiotherapie een duidelijke vermindering geeft van de kans op een lokaal recidief, doch de overleving niet beïnvloedt, heeft internationaal invloed gehad op de indicatiestelling voor radiotherapie bij het stadium I-endometriumcarcinoom. De indicatie voor radiotherapie is afhankelijk van prognostische factoren. Radiotherapie wordt alleen nog geadviseerd voor patiënten met een intermediair risicoprofiel (minstens 2 van de 3 factoren graad 3, invasie >50%, leeftijd >60). Dit heeft tot een duidelijke vermindering van radiotherapie bij stadium I-endometriumcarcinomen geleid. De eerste resultaten van de PORTEC2-studie, waarin uitwendige radiotherapie werd vergeleken met vaginale brachytherapie, tonen dat brachytherapie eenzelfde goede vaginale controle geeft als uitwendige radiotherapie, maar met minder morbiditeit en een betere kwaliteit van leven. Voor patiënten met een intermediair risico moet brachytherapie als behandeling van keuze

worden beschouwd.

Voor hoogrisico-endometriumcarcinoom en endometriumcarcinoom in een gevorderd stadium blijft uitwendige radiotherapie de meest effectieve adjuvante behandeling voor lokale controle in het bekken. De grote kans op metastasen op afstand bepaalt echter de slechtere prognose. Studies naar de waarde van chemotherapie en vooral de combinatie van chemo- en radiotherapie zijn nodig om te onderzoeken of intensievere behandeling de overleving kan verbeteren. Een fase II- en een fase III-studie waarin radiotherapie werd gecombineerd met chemotherapie, met verschillende schema's, hebben veelbelovende resultaten laten zien. In de huidige gerandomiseerde fase III-studie, PORTEC3, wordt onderzocht of chemotherapie tijdens en na radiotherapie de overleving en recidiefvrije overleving verbetert, en wat de kosten zijn in termen van toxiciteit en kwaliteit van leven voor deze oudere patiëntengroep. De PORTEC3-studie is een internationale intergroupstudie, met deelname uit het Verenigd Koninkrijk, Italië, Canada, Australië en Nieuw-Zeeland.

(Ned Tijdschr Oncol 2008;5:348-57)

Summary

The PORTEC trials are Dutch multicenter randomized trials for patients with stage I endometrial

carcinoma. In the PORTEC1 trial which has impacted on treatment guidelines internationally, postoperative radiation therapy was shown to

significantly reduce the risk of locoregional relapse, but without survival difference. The indication for radiation therapy should be risk-based, and be limited to patients with intermediate and high-intermediate risk factors (at least 2 of the 3 factors grade 3, myometrial invasion >50%, age 60 or over). This has led to reduction of the use of radiation therapy for patients with endometrial carcinoma. The subsequent PORTEC2 trial was done to determine if vaginal brachytherapy could safely replace external beam pelvic radiotherapy. The first results of the PORTEC 2 trial show that vaginal brachytherapy provides similar vaginal control with less toxicity and better quality of life, and should be regarded treatment of choice for patients with intermediate risk features. Pelvic radiation therapy is still indicated for patients with high-risk and advanced stage

endometrial carcinoma to maximize pelvic control. However, the increased rates of distant metastases determine the inferior outcome for high-risk patients, and the challenge for the next decade of research is to improve their prognosis. Trials using adjuvant chemotherapy and especially the combination of chemotherapy and radiotherapy are needed to investigate whether more intensive treatments will improve survival. A phase II and a phase III trial using both chemotherapy and radiotherapy have shown promising results. In the current phase III PORTEC3 trial the survival benefit of combined chemotherapy and radiotherapy is being investigated. This trial will determine the risks and benefits of such intensive treatment, and its impact on quality of life in this elderly patient group. PORTEC3 is an international intergroup trial, with participation from the UK, Italy, Canada, Australia and New Zealand.

Inleiding

Het endometriumcarcinoom is de meest voorkomende gynaecologische maligniteit in de Westerse landen. De incidentie in Nederland ('European Standardized Rate'; ESR) is 15-16 per 100.000 vrouwen per jaar, en bedraagt meer dan 60 per 100.000 in de leeftijdsgroep van 60-84 jaar. De sterfte is 3-4 per 100.000 per jaar. In de periode van 1989 tot 2005 bleven zowel de incidentie als het sterftecijfer ongeveer gelijk, met een lichte trend naar een daling van de sterfte.

Het endometriumcarcinoom wordt doorgaans in een vroeg stadium gediagnosticeerd, waardoor de prognose gunstig is, met een algemene en kanker-specifieke 5-jaarsoverleving van respectievelijk 80-85 en 90-95%. Het endometriumcarcinoom komt vooral voor bij oudere, postmenopauzale vrouwen, die frequent multipale aandoeningen hebben zoals obesitas, hypertensie, cardiovasculaire aandoeningen en diabetes mellitus. De overlevingscijfers worden met name bepaald door deze aandoeningen, en de meerderheid van de endometriumcarcinoompatiënten sterft aan andere oorzaken. Recentelijk is in dit tijdschrift een overzicht van de pathologie en prognostische en predictieve factoren van het endometriumcarcinoom gepubliceerd.¹

De hoeksteen van de behandeling van patiënten met een endometriumcarcinoom is totale abdominale hysterectomie met bilaterale salpingo-oöforectomie (TAH-BSO). Laparoscopische hysterectomie wordt

bij een vroegstadium-endometriumcarcinoom in studieverband verricht, waarbij onderzocht wordt of deze methode bij eenzelfde behandelingsresultaat minder morbiditeit geeft dan TAH-BSO. De indicatie voor postoperatieve radiotherapie (RT) is afhankelijk van prognostische factoren zoals stadium, histologisch type, graad en invasiediepte van de tumor en de leeftijd van de patiënt.

Op grond van de sterkste prognostische factoren, die in meerdere gerandomiseerde en prospectieve studies zijn gevonden, wordt voor patiënten met een endometriumcarcinoom het risicoprofiel bepaald (zie *Tabel 1* en *2*, pagina 350 en 351).²⁻⁵ Voor de patiënten met een laagrisico-endometriumcarcinoom is de 5-jaars recidiefvrije overleving met alleen TAH-BSO meer dan 95%. Voor deze laagrisicogroep zijn meer uitgebreide chirurgische stageringsprocedures zoals lymfeklierdissectie en postoperatieve behandelingen zoals RT dan ook niet geïndiceerd.⁶

Gezien de gunstige prognose van de grote meerderheid van de patiënten met een endometriumcarcinoom, blijft het van groot belang overbehandeling en onnodige morbiditeit te vermijden. Dit maakt echter het identificeren en in studieverband behandelen van de kleine groep zogenoemde hoogrisicopatiënten, die een veel minder gunstige prognose heeft, essentieel.

De PORTEC-studies

De PORTEC1-studie was de 1^e Nederlandse geran-

Tabel 1. Risicogroepen van endometriumcarcinoom.

Risicogroep	Kenmerken
laag risico	stadium I, endometrioidtype, graad 1 of 2, geen of oppervlakkige myometriuminvasie (<50%) stadium I, endometrioidtype, graad 1 of 2, leeftijd <60 jaar
intermediair risico	stadium I, graad 3, oppervlakkige (<50%) myometriuminvasie stadium I, graad 1 of 2, diepe (>50%) myometriuminvasie, leeftijd > 60 stadium IIA, graad 1 of 2
hoog risico	stadium I, graad 3, diepe myometriuminvasie stadium IIA, graad 3 stadium IIB stadium III en IV sereus of clearcelltype adenocarcinoom

domiseerde multicenterstudie voor het endometriumcarcinoom; hieraan werd door vrijwel alle Nederlandse RT-centra meegedaan. Het is aan het enthousiasme, de grote inzet en bereidheid tot samenwerking van de Nederlandse radiotherapeuten en gynaecologen te danken dat deze studie zo succesvol verlopen is, en dat de landelijke samenwerking werd bestendig in volgende studies.

In de PORTEC1-studie (1990-1997) werden 714 patiënten met een endometriumcarcinoom stadium IC/graad 1-2, of stadium IB/graad 2-3 gerandomiseerd tussen postoperatieve uitwendige RT ('external beam radiation therapy'; EBRT) of geen verdere behandeling.³ In 2005 zijn de 10-jaarsresultaten gepubliceerd.⁷ De locoregionale-recidiefkans na 10 jaar was 5% in de RT-groep en 14% in de controlegroep ($p < 0,0001$), en de 10-jaarsoverleving 66% (RT-groep) versus 73% (controlegroep; $p = 0,09$). De grote meerderheid van de patiënten overleed aan intercurrente ziekten. Metastasen op afstand traden op bij 9% (RT) en 7% (controle; $p = 0,30$). De endometriumcarcinoom-gerelateerde 10-jaarssterfte was 11% (RT) versus 9% (controle; $p = 0,17$; zie *Tabel 3*, pagina 352 en *Figuur 1*, pagina 353).

De locoregionale recidieven in de controlegroep waren gelokaliseerd in de vagina (11%), waarvan 6,8% in het proximale 1/3 deel en 4,3% (ook) meer distaal in de vagina, en in het bekken (3,2%). Een geïsoleerd recidief in het distale 1/3 deel van de vagina was zeer zeldzaam (1 in beide armen). Patiënten met een vaginaal recidief in de controlegroep bleken alsnog met succes met RT te kunnen worden behandeld: de 5-jaarsoverleving na een vaginaal recidief was 70% versus 38% in de RT-groep ($p < 0,01$). De 5-jaars-

overleving na een bekkenrecidief of metastasen op afstand was laag in beide groepen (10-15%). EBRT gaf meer gastro-intestinale morbiditeit: 20% geringe darmklachten en 3% darmcomplicaties (graad 3) waarvoor chirurgie nodig was.

De belangrijkste prognostische factoren waren tumorgraad, -invasie en leeftijd. Patiënten met graad 2-tumoren met oppervlakkige invasie, en patiënten jonger dan 60 jaar met graad 1/2-tumoren of graad 3 met oppervlakkige invasie bleken een zeer laag risico op een recidief te hebben.

Door de resultaten van de PORTEC1-studie is voor de patiënten met een laag risico op een locoregionaal recidief (<15%) de indicatie voor postoperatieve RT in Nederland komen te vervallen: dit betrof ongeveer de helft van de patiënten die voor de start van de PORTEC1-studie een indicatie voor RT hadden. Voor de overige patiënten met 2 van de 3 risicofactoren leeftijd ≥ 60 , graad 3-tumor, of diepe invasie ($\geq 50\%$), welke in de studie meer dan 20% kans op een locoregionaal recidief hadden, bleef de RT-indicatie gehandhaafd (zie *Tabel 4*, pagina 354).

Omdat uit diverse retrospectieve studies aanwijzingen waren dat voor patiënten met een laag tot intermediair risico de kans op een locoregionaal recidief even effectief kon worden verkleind met alleen vaginale brachytherapie (VBT), terwijl deze behandeling minder bijwerkingen heeft dan EBRT, is vervolgens de PORTEC2-studie opgezet.⁸⁻¹⁰

De PORTEC2-studie

PORTEC2 was de 2^e Nederlandse gerandomiseerde multicenterstudie voor het endometriumcarcinoom.

Tabel 2. Gerandomiseerde studies naar de waarde van postoperatieve radiotherapie bij intermediairrisico-endometriumcarcinoom.

Studie	Aantal geïncludeerde patiënten en staging	Operatie	Randomisatie	Locoregionaal recidief	Overleving	Ernstige complicaties
Norwegian ² 1986-1974	540 stadium I	TAH-BSO	VBT versus VBT en EBRT	7% versus 2% na 5 jaar p<0,01	89% versus 91% na 5 jaar ns	nb
PORTEC ³ 1990-1997	714 stadium IB, graad 2/3 stadium IC, graad 1/2	TAH-BSO	controle versus EBRT	14% versus 4% na 5 jaar p<0,001	85% versus 81% na 5 jaar p=0,31	3% gastro-intestinaal na 5 jaar
GOG-99 ⁴ 1987-1995	392 stadium IB stadium IC stadium II (occult)	TAH-BSO en lymfadenectomie	controle versus EBRT	12% versus 3% na 2 jaar p<0,01	86% versus 92% na 4 jaar p=0,56	8% gastro-intestinaal na 2 jaar
ASTEC/EN5 ⁵ 1996-2005	905 stadium IAB, graad 3 stadium IC stadium II sereus/clearcell	TAH-BSO +/- lymfadenectomie	controle versus EBRT	7%* versus 4% na 5 jaar p=0,038	84% versus 84% na 5 jaar p=0,98	3% versus 7% graad 3/4-complicaties

TAH-BSO=abdominale hysterectomie met bilaterale salpingo-oöforectomie, VBT=vaginale brachytherapie, EBRT='external beam radiation therapy' (uitwendige radiotherapie), ns=niet significant, nb=niet beschikbaar, *=51% van de patiënten in de controlearm ontving VBT.

Opnieuw werd door vrijwel alle Nederlandse RT-centra meegedaan. Ook deze studie verliep zeer succesvol, waarbij de beoogde instroom binnen de gestelde tijd bereikt werd. In de PORTEC2-studie (juni 2002-oktober 2006) werden 427 patiënten gerandomiseerd tussen postoperatieve EBRT of VBT. Inclusiecriteria waren leeftijd ≥ 60 jaar en een tumorstadium IC graad 1 of 2, of stadium IB graad 3; of elke leeftijd en stadium 2A (behalve graad 3 en diepe invasie). Primair eindpunt van deze studie was de kans op een vaginaal recidief na 5 jaar; secundaire eindpunten waren overleving, bekkenrecidief, kwaliteit van leven en toxiciteit.

In 2007 zijn de kwaliteit-van-levenuitkomsten van de eerste 2 jaar na behandeling gepresenteerd.¹¹ Bij de uitgangsmeting, na operatie maar voor RT, was de globale kwaliteit van leven op het laagste niveau, en verbeterde geleidelijk vanaf 6 maanden tot een plateau vanaf 12 maanden na de behandeling. Symptoomscores voor diarree en andere darmsymptomen zoals frequente drang en noodzaak nabij een toilet te blijven, waren significant lager in de VBT-

groep dan in de EBRT-groep ($p < 0,001$). Er waren geen verschillen tussen de groepen in scores voor seksuele activiteit en symptomen ($p = 0,36$).

Op de ASCO-meeting in 2008 zijn de 3-jaarsresultaten van de PORTEC2-studie gepresenteerd, bij een mediane overleving van 36 maanden.¹² De vaginale recidiefkans na 3 jaar was gelijk in beide groepen (EBRT 2% versus VBT 1%; $p = 0,97$). Na VBT was de kans op een bekkenrecidief klein, maar significant groter dan na EBRT (3,5 versus 1%; $p = 0,03$). Het merendeel van de bekkenrecidieven ging echter gepaard met metastasen op afstand, waardoor er in de first-failureanalyse geen verschil was in het percentage bekkenrecidieven. Er was geen verschil tussen de groepen in kans op metastasen op afstand (EBRT 5,7 versus VBT 6,3%; $p = 0,37$), noch in de 3-jaars-overleving (EBRT 90,3 versus VBT 90,8%; $p = 0,96$) en ziektevrije overleving (EBRT 88,6 versus VBT 89,7%; $p = 0,68$). Geconcludeerd kan worden dat VBT zeer effectief is in het voorkomen van vaginale recidieven, en dat er geen verschillen waren in de kans op metastasen op afstand, overleving en ziekte-

Tabel 3. Resultaten van de PORTEC1-studie.

	Locoregionaal recidief na 10 jaar (RT versus geen RT)	10-Jaarsoverleving	10-Jaarssterfte als gevolg van tumor
Alle patiënten (n=714)	5% versus 14% p<0,0001	66% versus 73% p=0,09	11% versus 9% p=0,17
Na exclusie bij centrale histologische revisie tumorstadium IB graad 1 (n=134)	5% versus 17% p<0,0001	65% versus 70% p=0,23	12% versus 11% p=0,25

vrije overleving. Gezien de significant betere kwaliteit van leven na VBT kan dit worden beschouwd als de behandeling van keuze bij patiënten met een intermediairrisico-endometriumcarcinoom.

Hoogrisico-endometriumcarcinoom

In de PORTEC1-studie werden patiënten met een slecht gedifferentieerd en diep in het myometrium infiltrerend endometriumcarcinoom (stadium IC, graad 3) niet gerandomiseerd, maar geregistreerd. Alle patiënten kregen postoperatieve RT. Deze patiënten bleken, in vergelijking met de patiënten die in PORTEC1 gerandomiseerd waren voor RT, een veel slechtere prognose te hebben: 5-jaarsoverleving 58% versus 83-85% voor stadium IC/graad 1- en 2-tumoren en 74% voor stadium IB/graad 3-tumoren ($p<0,001$).¹³ In de stadium IC/graad 3-groep was de sterfte door een endometriumcarcinoom 30%. De sterfte werd vooral veroorzaakt doordat er veel meer metastasen op afstand voorkwamen (23% als eerste recidief en 31% totaal). Ook kwamen er meer bekkenrecidieven voor in deze groep (12 versus 3%). Tumorgraad 3 bleek de belangrijkste prognostische factor met een relatief risico voor overlijden aan het endometriumcarcinoom van 5,5 ($p=0,0004$). Een endometriumcarcinoom stadium IC graad 3 wordt daarom als hoogrisicotype beschouwd.

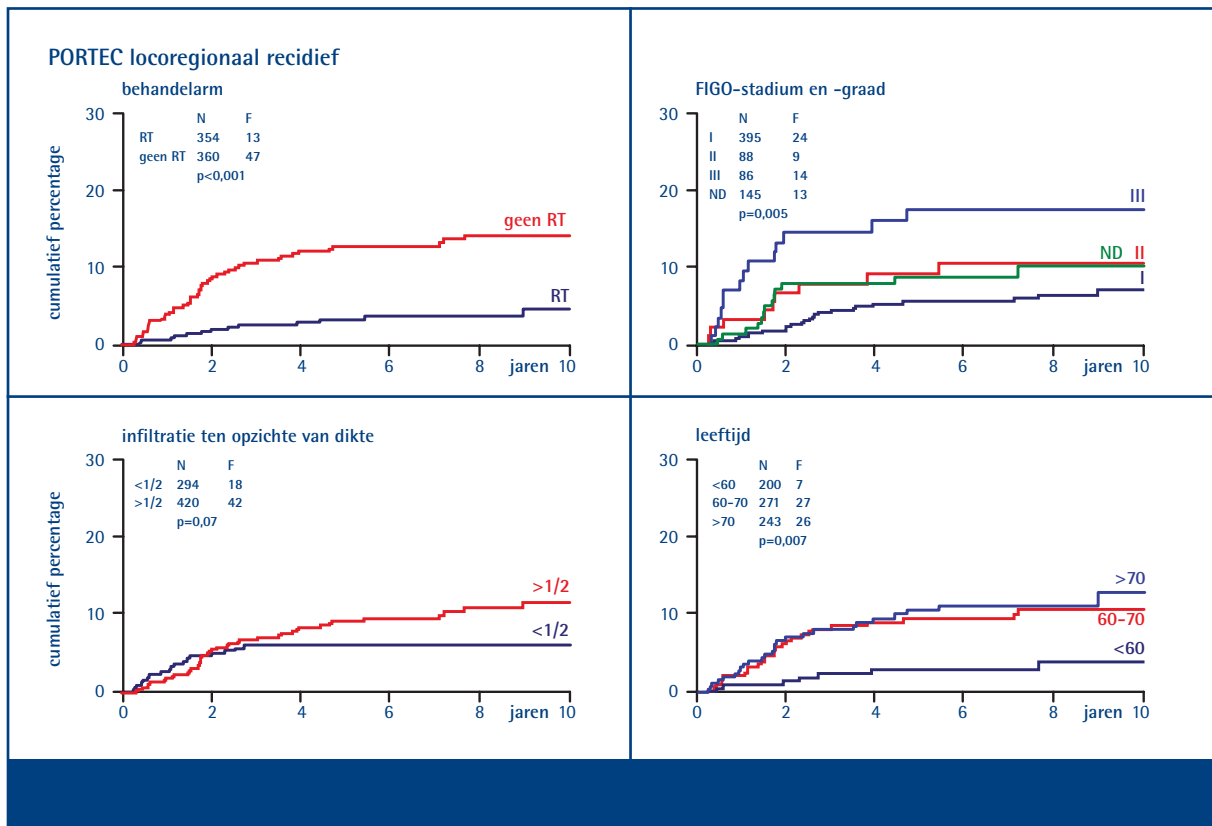
Deze bevindingen werden bevestigd in andere studies. Tumorstadium I en II graad 3, tumoren met een ongunstige histologie (sereus en clearcellcarcinoom) en stadium III-tumoren geven een sterk vergrote kans op een recidief en een ongunstige prognose (5-jaarsoverleving 50-70%). Ook patiënten met een tumor stadium IB graad 3 met lymfangio-invasieve groei kunnen tot de hoogrisicogroep worden gerekend, gezien de vergrote kans op metastasen op afstand en tumorgerelateerde sterfte.¹⁴

Adjuvante chemotherapie

De rol van adjuvante chemotherapie bij hoogrisicopatiënten om de kans op metastasen op afstand te verkleinen, is tot nu toe in een beperkt aantal studies onderzocht. Er zijn 3 gerandomiseerde studies gepubliceerd waarin adjuvante chemotherapie werd vergeleken met RT. In de Amerikaanse Gynaecologic Oncology Group (GOG)122-studie voor stadium III- en IV-endometriumcarcinoom (macroscopische restziekte tot 2 cm) was er een significant overlevingsvoordeel van adriamycine en cisplatine (AP) ten opzichte van totale buikbestraling (een techniek die in Nederland niet gebruikt wordt en waarbij de dosis onvoldoende is om effectief te zijn voor macroscopische restziekte).¹⁵ Van belang is dat in deze studie 20% van de patiënten met een sereus carcinoom waren geïncludeerd, die een slechtere prognose hebben dan andere histologische types. In een multivariate analyse was de 'hazard ratio' (HR) voor overlijden voor patiënten met een sereus carcinoom ten opzichte van andere types 1,6 ($p<0,05$). In een subgroepanalyse naar het histologische type bleek er echter geen significante overlevingswinst door chemotherapie aantoonbaar voor het sereus carcinoom: de HR voor overlijden na chemotherapie ten opzichte van totale buikbestraling was voor endometrioïdcarcinoom ($n=198$) 0,48 ($p<0,05$); voor een sereus carcinoom ($n=83$) 1,02 (niet significant).

Twee andere studies die cyclofosfamide, adriamycine en cisplatine (CAP) met bekkenbestraling vergeleken bij patiënten met hoogrisico-endometriumcarcinoom stadium I en II en stadium III toonden geen verschil in overleving of recidiefkans.^{16,17} In de Italiaanse studie (345 patiënten) waren de totale en progressievrije overleving na 5 en 7 jaar identiek. Er was uitstel van het optreden van een bekkenrecidief door RT en van metastasen op afstand door chemotherapie, maar het uiteindelijke resultaat was gelijk.¹⁶

Kort samengevat heeft geen van de gerandomiseerde



Figuur 1. Prognostische factoren voor een locoregionaal recidief in de PORTEC1-studie. N=aantal, F='failure'

studies die chemotherapie en RT als (enige) adjuvante behandeling bij hoogrisico-endometriumcarcinoom vergeleek, een verschil in overleving of ziektevrije overleving getoond; de (potentiële) winst van de ene behandeling leek teniet te worden gedaan door het weglaten van de andere. Een aantal auteurs wees op mogelijke trends tot een voordeel voor chemotherapie, met daarbij de wens tot het vermijden van de bijwerkingen van de combinatiebehandeling. Hierbij werd vaak de toepassing van VBT vrijgelaten, hetgeen van belang is bij de keuze van behandelingsarmen in toekomstige studies.

Gecombineerde chemo- en radiotherapie

Een volgende logische stap om de effectiviteit van de behandeling te verbeteren, is het gecombineerd geven van chemotherapie en radiotherapie, bij veel andere tumorsoorten (hoofd-halstumoren, cervixcarcinomen, longtumoren) inmiddels een standaardbehandeling.

Een fase II-studie van de Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) bij 46 patiënten met een hoogrisico-

endometriumcarcinoom stadium I of II en stadium III waarbij 2 kuren cisplatine tijdens de RT werden gegeven, en 4 kuren cisplatine en paclitaxel na de radiotherapie, toonde dat deze combinatietherapie zeer effectief was.¹⁸ De totale en ziektevrije overleving na 4 jaar waren respectievelijk 85 en 81%. Bij stadium I- en II-tumoren waren er geen bekkenrecidieven. Het behandelingsschema leidde tot 16% graad 3- en 5% graad 4-toxiciteit.

Gezien de veelbelovende resultaten vormt deze fase II-studie de basis van de huidige PORTEC3-studie. In PORTEC3 is de cisplatine na afloop van de RT vervangen door carboplatine, wat minder bijwerkingen heeft en in combinatie met paclitaxel als zeker zo effectief beschouwd wordt. De combinatie van paclitaxel, doxorubicine en cisplatine (TAP) toonde in een gerandomiseerde fase III-studie voor het eerst een significante overlevingswinst bij de behandeling van het gemetastaseerde endometriumcarcinoom. De toxiciteit van deze tripeltherapie was echter aanzienlijk, terwijl de waarde van doxorubicine in deze combinatie betwijfeld wordt.¹⁹ De combinatie van carboplatine en paclitaxel wordt bij het endometrium-

Tabel 4. PORTEC1-studie: hoog-intermediair versus laag-intermediair risico.

	Locoregionaal recidief na 10 jaar (RT versus geen RT)	10-Jaaroverleving	10-Jaarssterfte als gevolg van tumor
Alle patiënten (n=714)	5% versus 14% p<0,0001	66% versus 73% p=0,09	11% versus 9% p=0,17
Hoog-intermediair risico (n=391; 2 van de 3 risicofactoren)	5% versus 23% p<0,0001	61% versus 63%	14% versus 16%
Laag-intermediair risico (n=323)	1% versus 7%	77% versus 81%	5% versus 5%

RT=radiotherapie, risicofactoren: leeftijd >60, tumorgraad 3, invasie >50%.

carcinoom steeds vaker gebruikt, omdat deze combinatie een veel geringer bijwerkingenprofiel heeft dan TAP of AP, en in fase II-studies een minstens even grote effectiviteit gerapporteerd wordt.^{20,21} De combinatie carboplatine en paclitaxel wordt nu in een fase III-studie van de GOG vergeleken met TAP.

Op de ASCO-meeting van 2007 zijn de eerste resultaten van de NSGO/EORTC studie gepresenteerd.²² In deze studie werden patiënten met een hoogrisico-endometriumcarcinoom gerandomiseerd tussen RT alleen en RT plus chemotherapie (4 kuren platinum bevattende therapie, meest AP). Er was een significant voordeel in 5-jaars progressievrije overleving voor de groep die RT plus chemotherapie kreeg (79 vs 72%, p=0,03), maar (nog) geen verschil in totale overleving (p=0,08). Deze resultaten versterken de onderbouwing van de PORTEC3-studie.

De PORTEC3-studie: internationaal perspectief

PORTEC3 zal antwoord geven op de vraag of de combinatie van RT met chemotherapie meerwaarde heeft boven RT alleen. PORTEC3 heeft een eenduidig, minder toxisch chemotherapieschema dan de NSGO/EORTC-studie. De studie heeft als doel een overlevingsvoordeel door combinatiebehandeling aan te tonen, 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 revisie van de histologie vóór randomisatie en het aan de studie gekoppeld translationele onderzoek, maken dat PORTEC3 veel meer vragen zal beantwoorden dan de primaire vraagstelling alleen.

De PORTEC3-studie is door KWF-CKTO goedgekeurd (CKTO 2006-04) en is eind 2006 in Nederland gestart (zie Tabel 5). Patiënten met een hoogrisico- of gevorderdstadium-endometriumcarcinoom komen in aanmerking voor deze studie. Na operatie wordt gerandomiseerd tussen postoperatieve EBRT van het bekkengebied alleen (standaardarm) of dezelfde RT gecombineerd met 2 kuren cisplatine, gevolgd door 4 kuren carboplatine en paclitaxel (experimentele arm).

Gezien het relatief zeldzaam voorkomen van hoogrisico-endometriumcarcinoom zal de PORTEC3-studie als internationale intergroepstudie worden uitgevoerd. Internationaal hebben veel grote onderzoeksgroepen tot deelname besloten. In het Verenigd Koninkrijk (NCRI) en Canada (NCIC CTG) zijn de centrale goedkeuringsprocedures afgerond en verwacht men eind 2008 te kunnen starten. In Italië (MaNGO-groep) en in Australië en Nieuw-Zeeland (ANZGOG) is recentelijk gestart met het includeren van patiënten. Het protocol en verdere informatie betreffende PORTEC3 is te vinden op de studiewebsite: www.clinicalresearch.nl/portec3.

Conclusies

De PORTEC1-studie is een Nederlandse gerandomiseerde studie die internationale invloed heeft gehad op de indicatiestelling voor RT bij het stadium I-endometriumcarcinoom. De indicatie voor RT is afhankelijk van prognostische factoren. RT wordt alleen nog geadviseerd bij patiënten met een intermediair risicoprofiel (minstens 2 van de 3 factoren: tumorgraad 3, invasie >50%, leeftijd >60). Dit heeft tot een duidelijke vermindering van RT bij het sta-

Tabel 5. Samenvatting van de PORTEC3-studie (CKTO 2006-04).

Titel	PORTEC3, gerandomiseerd fase III-multicenteronderzoek naar chemotherapie tijdens en na uitwendige radiotherapie bij patiënten met hoogrisico- of gevorderd-stadium-endometriumcarcinoom
Primaire doelstellingen	vaststellen of combinatiebehandeling met radio- en chemotherapie de overleving en recidiefvrije overleving verbetert in vergelijking met postoperatieve radiotherapie alleen
Primair eindpunt en statistiek	actuariële 5-jaarsoverleving 'power' van >80% om verschil van 12,5% in 5-jaarsoverleving aan te tonen (HR voor combinatietherapie 0,68) bij 800 patiënten 'power' >80% voor 10% verschil
Secundaire doelstellingen	onderzoeken en vergelijken van de kwaliteit van leven en behandelingsgerelateerde morbiditeit
Inclusiecriteria	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 sereuze of clearcelhistologie WHO-performancesstatus 0-2
Randomisatie	uitwendige radiotherapie van het bekkengebied (48,6 Gy in fracties van 1,8 Gy) versus radiotherapie gecombineerd met 2 kuren cisplatine 50 mg/m ² , gevolgd door 4 kuren carboplatine AUC5 en paclitaxel 175 mg/m ²
Aantal patiënten	500 (800 indien in internationaal verband haalbaar binnen 5 jaar)
<i>HR='hazard ratio'.</i>	

dium I-endometriumcarcinoom geleid. De eerste resultaten van de PORTEC2-studie tonen dat VBT eenzelfde goede vaginale controle geeft als EBRT, maar met minder morbiditeit en betere kwaliteit van leven, en voor de patiënten met een intermediair risicoprofiel als behandeling van keuze moet worden beschouwd. Voor hoogrisico-endometriumcarcinoom en endometriumcarcinoom in een gevorderd stadium blijft EBRT de meest effectieve adjuvante behandeling voor lokale controle in het bekken. De grote kans op metastasen op afstand bepaalt echter de slechtere prognose.

Studies naar de waarde van chemotherapie en vooral de combinatie van chemo- en radiotherapie zijn nodig om te onderzoeken of intensievere behandeling de overleving kan verbeteren. Een fase II-studie met gelijktijdige chemo- en radiotherapie, gevolgd door adjuvante chemotherapie heeft veelbelovende resultaten gegeven. In de huidige gerandomiseerde fase

III-studie PORTEC3 die in internationaal verband wordt uitgevoerd, zal worden onderzocht of dit combinatieschema de overleving en recidiefvrije overleving verbetert. Naast effectiviteit zullen de kwaliteit van leven en behandelingsgerelateerde morbiditeit worden vergeleken.

Referenties

1. Scholten AN. Prognostische en predictieve factoren voor het endometriumcarcinoom. *Ned Tijdschr Oncol* 2008;5: 199-207.
2. 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.
3. Creutzberg CL, Van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Adviezen voor postoperatieve behandeling van patiënten met een endometriumcarcinoom zijn gebaseerd op het risicoprofiel. Voor de patiënten met een laag en laag-intermediair risico is er geen indicatie voor adjuvante behandeling.
2. Bij patiënten met een endometrioïd-endometriumcarcinoom stadium I of IIA met een intermediair risicoprofiel, is vaginale brachytherapie de behandeling van keuze.
3. Toepassing van uitwendige radiotherapie bij een endometriumcarcinoom kan worden beperkt tot de kleine groep patiënten met hoogrisicofactoren.
4. Bij patiënten met een hoogrisico-endometriumcarcinoom wordt behandeling in PORTEC3-studieverband sterk aanbevolen om de overlevingswinst van de combinatie van chemo- en radiotherapie te onderzoeken, en de invloed daarvan op de kwaliteit van leven.
5. Gezien het steeds verder op risicofactoren toegesneden postoperatieve beleid is het van groot belang dat de behandelend gynaecoloog al bij de preoperatieve counseling de verschillende behandelingsmodaliteiten bespreekt.

stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Lancet 2000;355:1404-11.

4. 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.

5. Orton J, Blake P, on behalf of ASTEC/EN.5 collaborators. Adjuvant external beam radiotherapy (EBRT) in the treatment of endometrial cancer: results of the randomised MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 trial. *J Clin Oncol* 2007;25 (abstract 5504s).

6. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1506-19.

7. 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.

8. Chadha M, Nanavati PJ, Liu P, Fanning J, Jacobs A. Patterns of failure in endometrial carcinoma stage IB grade 3 and IC patients treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. *Gynecol Oncol* 1999;75:103-7.

9. Rittenberg PV, Lotocki RJ, Heywood MS, Jones KD, Krepert GV. High-risk surgical stage 1 endometrial cancer: outcomes with vault brachytherapy alone. *Gynecol Oncol* 2003;89:288-94.

10. Pearcey RG, Petereit DG. Post-operative high dose rate brachytherapy in patients with low to intermediate risk

endometrial cancer. Radiother Oncol 2000;56:17-22.

11. 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. *European Journal of Cancer* 2007;5:311 (oral #5000).

12. 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* 2008;26 Suppl (abstract LBA5503).

13. 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.

14. 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.

15. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized Phase III trial of whole abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a GOG study. *J Clin Oncol* 2006;24:36-44.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004;22:2159-66.

20. Hoskins P, Swenerton K, Pike J, Wong F, Lim P, Acquino-Parsons C, et al. Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2001;19:4048-53.

21. Arimoto T, Nakagawa S, Yasugi T, Yoshikawa H, Kawana K, Yano T, et al. Treatment with paclitaxel plus carboplatin, alone or with irradiation, of advanced or recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;104:32-5.

22. 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;25 Suppl 18S (abstract 5503).

Ontvangen 15 september 2008, geaccepteerd 6 november 2008.

Correspondentieadres

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

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Klinische Oncologie
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Tel.: 071 526 19 90
Fax: 071 526 67 60
Emailadres: c.l.creutzberg@lumc.nl

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

UMC St. Radboud
Afdeling Medische Oncologie
Nijmegen

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

Academisch ziekenhuis Maastricht
Afdeling Gynaecologie
Maastricht

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

Universitair Medisch Centrum Groningen
Afdeling Gynaecologische Oncologie
Groningen

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: de PORTEC-studies zijn mogelijk gemaakt door subsidies van KWF Kankerbestrijding (CKVO 1990-01, CKTO 2001-04 en CKTO 2006-04).