



## HIPEC for avanceret ovariecancer – et fremtidigt behandlingstilbud til danske kvinder?

/Pernille T. Jensen Professor, overlæge AU/AUH

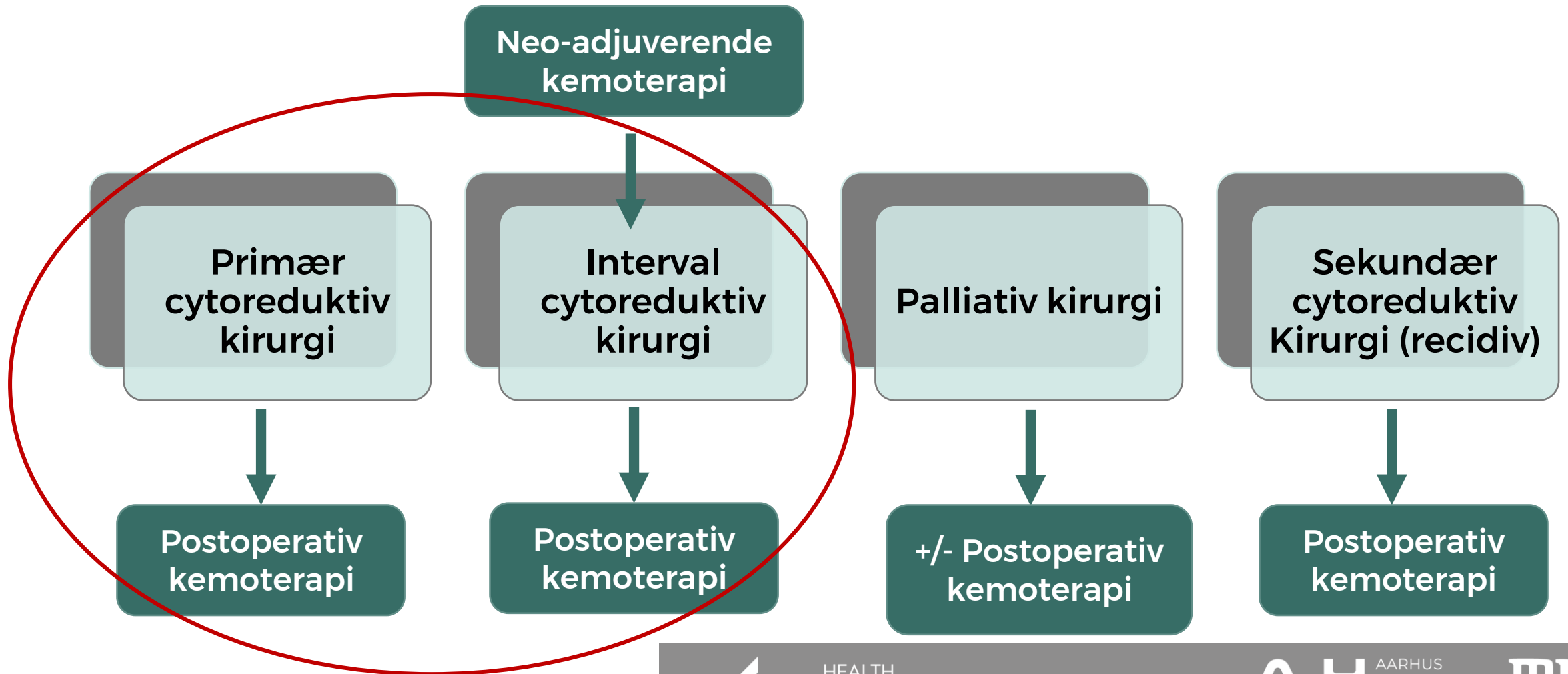
# Disclaimer..

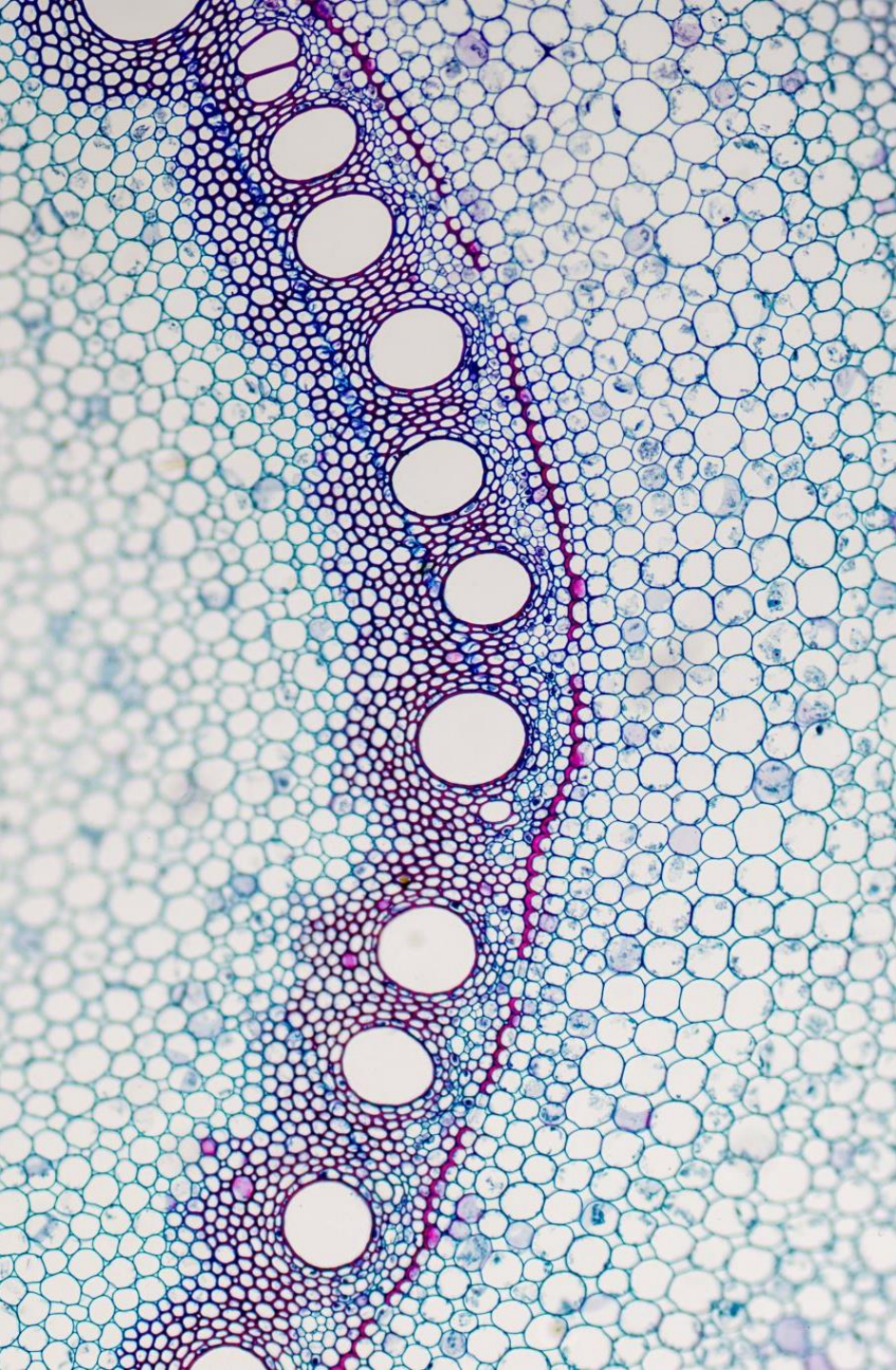
- Kirurger vil gerne lave forskning
- Det er vanskeligt / mere vanskeligt at gennemføre valid forskning indenfor det kirurgiske felt – sammenlignet med det medicinske
- Det er vanskeligt at opnå funding til rent kirurgiske studier
- Det er ikke synd for os og vi piver ikke (!) men kan være årsag til manglende evidens

## • Eksempler på udfordringer:

- *Vurdering af resektabilitet*
  - Ringe evidens for alle billedmodaliteter og laparoskopi (MDT beslutning, hvem er med?)
  - Selektions bias af ukendt størrelse
- *Kirurgisk erfaring, ekspertise og selvindsigt*
  - Modstand mod centralisering
  - "In may hands only"
  - Tradition / mesterlære
  - "godt nok" eller R0 resektion?
- *Vanskelig patientrekruttering*
  - Selektions bias

# Ovariecancer- Behandlingsstrategi





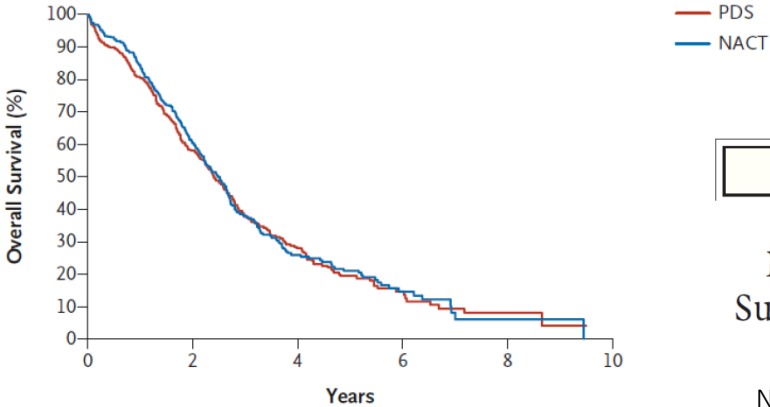
## Scores for completeness of cytoreductive surgery

Completeness of cytoreduction (CC) score		GOG criteria for “optimal debulking”	
CC-0	No visible residual disease	RD0	No visible residual disease (zero residual disease)
CC-1	Residual disease 0–2.5 mm		
CC-2	Residual disease 2.5 mm–2.5 cm	RD 1	Residual disease <1 cm <del>(optimal debulking)</del>
CC-3	Residual disease >2.5 cm	RD 2	Residual disease >1 cm <del>(suboptimal debulking)</del>

100 patients with advanced ovarian cancer in the EORTC Study: complete resection



A Intention-to-Treat Analysis



	No. of Events	No. of Patients at Risk			
		0	2	4	6
Primary Debulking Surgery (PDS)	253	336	189	62	14
Neoadjuvant Chemotherapy (NACT)	245	334	195	46	13



— PDS  
— NACT

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer

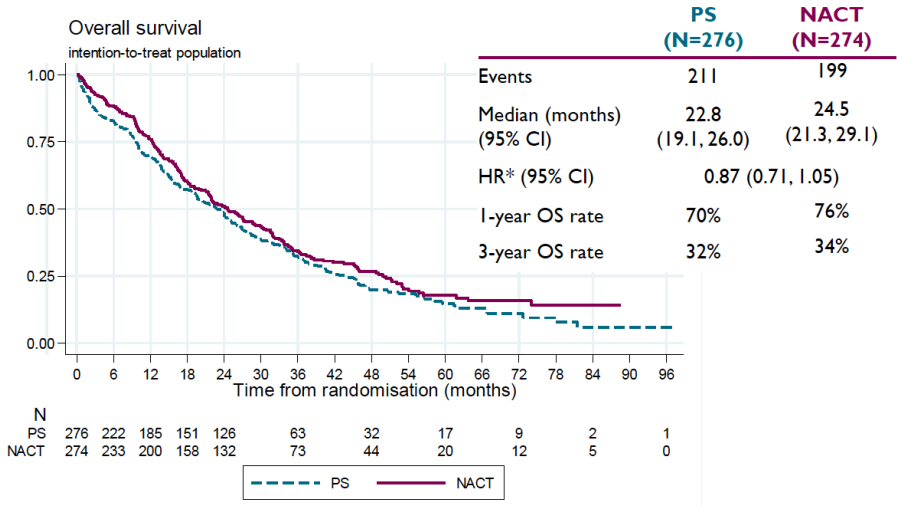
Ignace Vergote, M.D., Ph.D., Claes G. Tropé, M.D., Ph.D.,  
N Engl J Med 363;10 2010

# Primær kirurgi eller neoadjuverende kemo for avanceret ovariecancer **EORTC studiet**

100 patients with advanced ovarian cancer in the CHORUS trial: complete resection



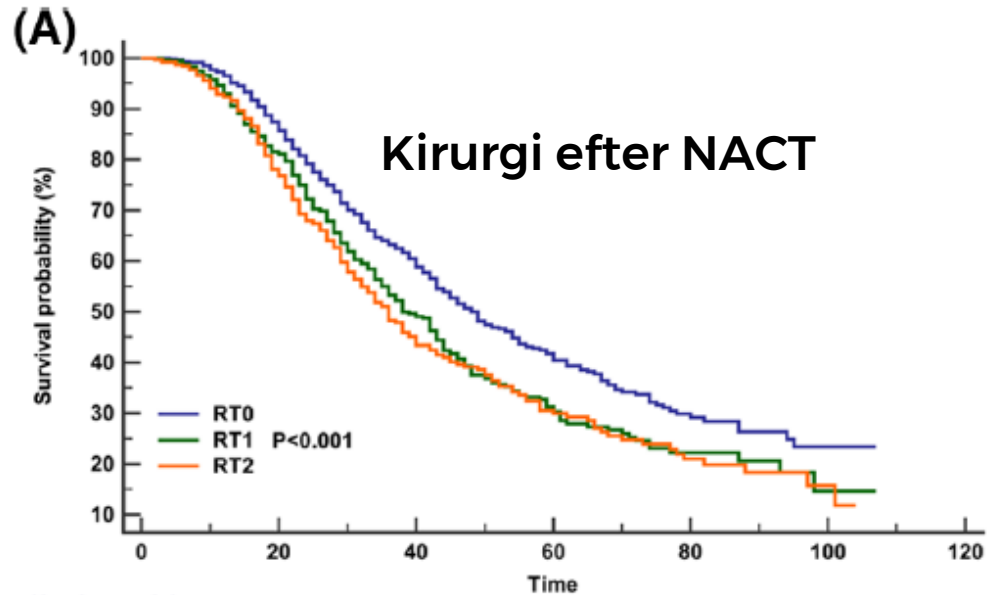
**Overall survival**



**Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer**  
**Results from the MRC CHORUS trial**

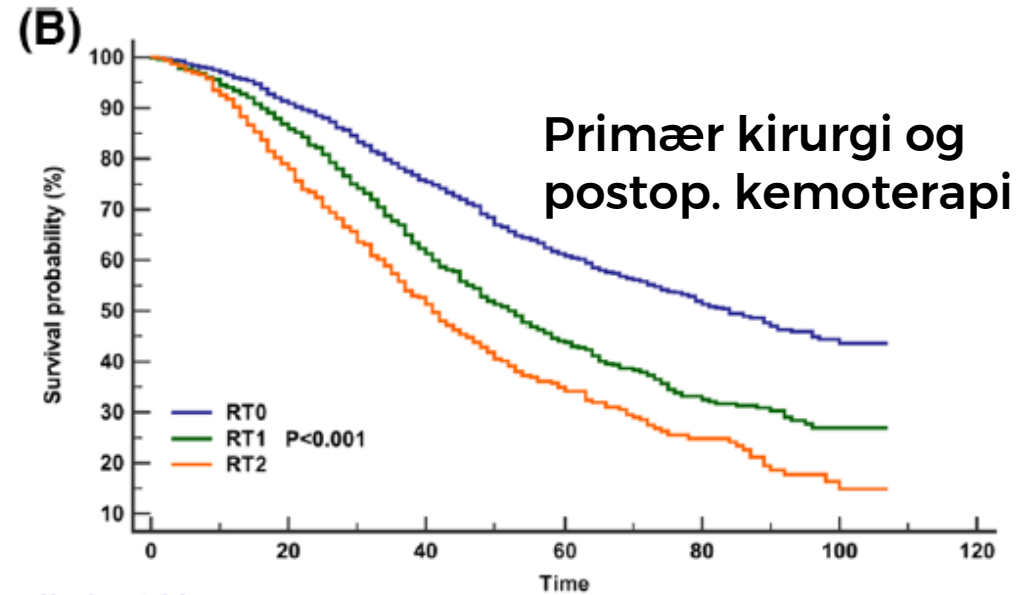
**Primær kirurgi eller neoadjuverende kemo for avanceret ovariecancer CHORUS studiet**

# Patienter der kan opereres up-front OG opnår R0 /R1 resektion har bedst prognose (SEER database)



Number at risk

Group:	0	20	40	60	80	100	120
Group: RT0	1036	748	315	117	39	7	0
Group: RT1	594	406	163	53	17	4	0
Group: RT2	387	247	99	46	20	4	0



Number at risk

Group:	0	20	40	60	80	100	120
Group: RT0	1935	1553	953	498	238	43	0
Group: RT1	1041	822	451	219	89	15	0
Group: RT2	525	370	187	82	34	9	0

DOI: 10.1002/cam4.4642

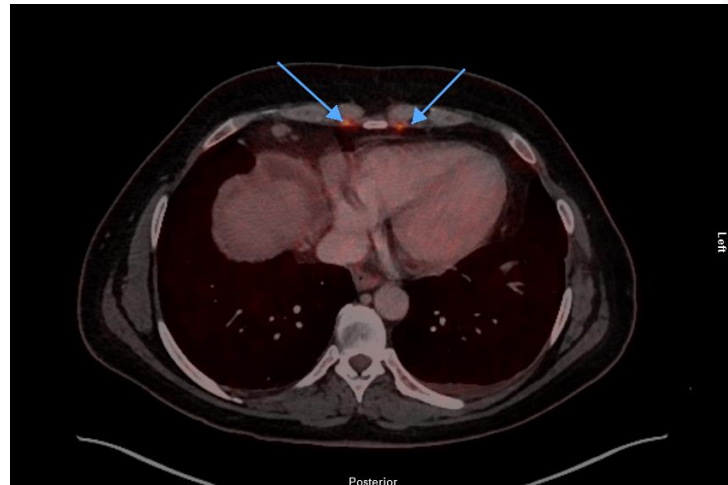
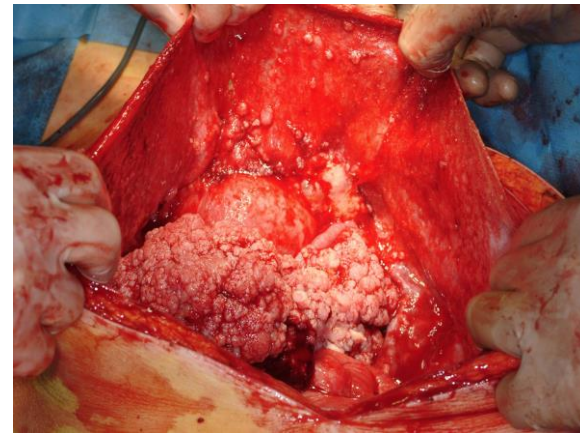
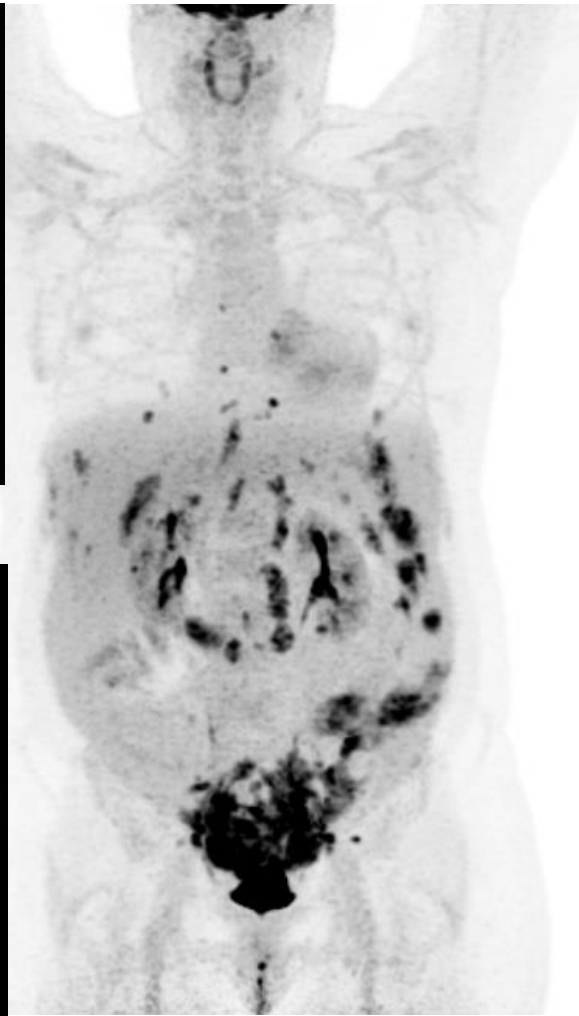
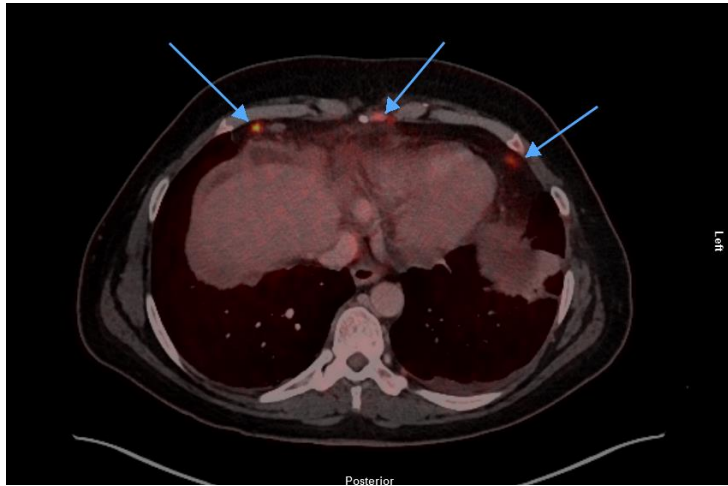
RESEARCH ARTICLE

Cancer Medicine WILEY

The prognostic effect of residual tumor for advanced epithelial ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery

Shi-Ping Yang<sup>1</sup> | Jian-Xian Chen<sup>2</sup> | Jing-Ying Xu<sup>3</sup> | Jian Lei<sup>3</sup> | San-Gang Wu<sup>4</sup> | Juan Zhou

# PET CT: level 1 evidens for prognostisk værdi men level 4 evidens for at prediktere resektabilitet i abdomen

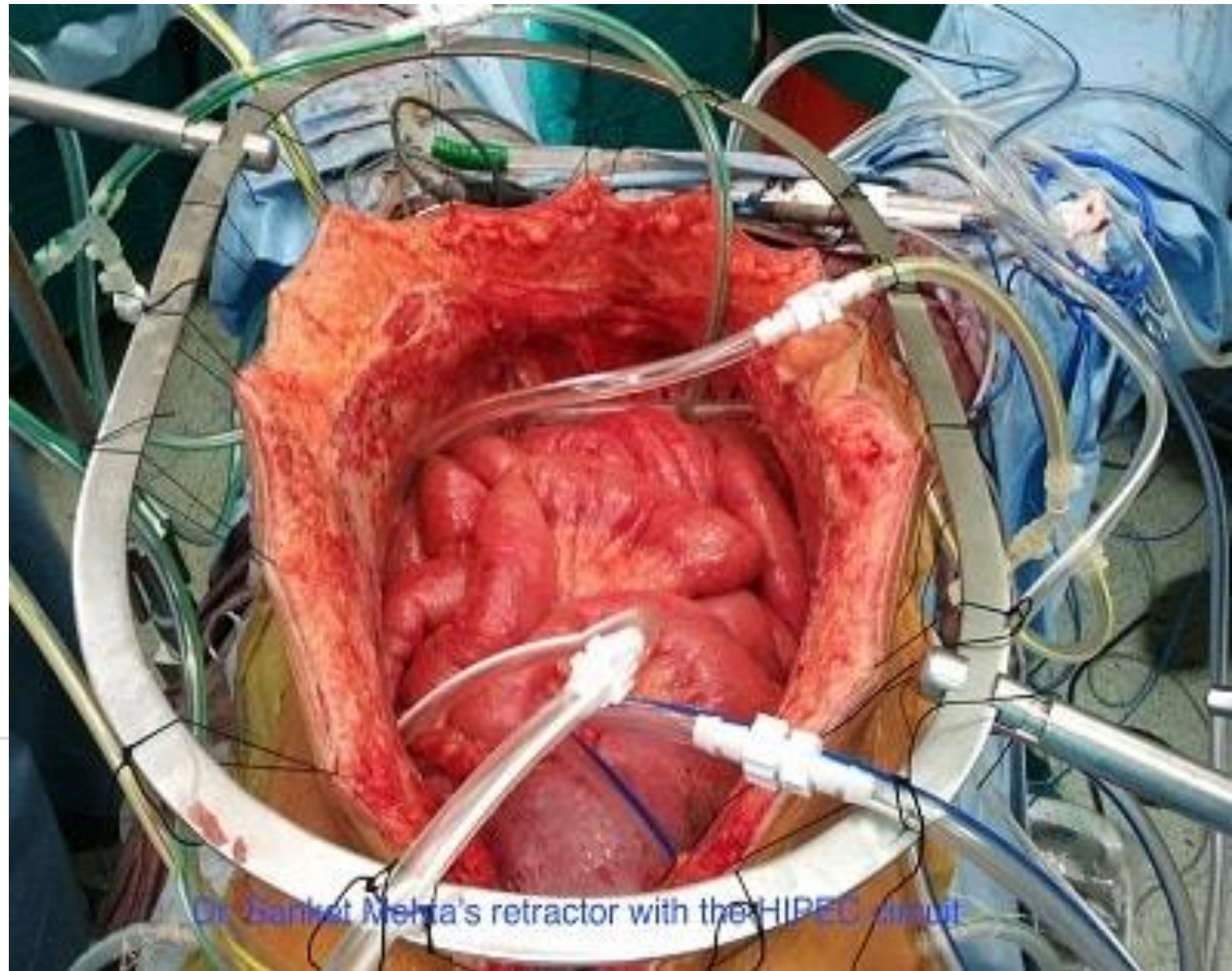


Håndtering af lymfeknuder over diafragma som ikke tidligere var, men nu er synlige på PET-CT



# HIPEC

HIPEC  
Hypertherm IntraPeritoneal  
Chemotherapy



HEALTH  
AARHUS UNIVERSITET



AARHUS  
UNIVERSITETS  
HOSPITAL

midt  
regionmidtjylland

# Formodede fordele

- Øger penetration af kemoterapi ved den peritoneale overflade
- Direkte cytotoxisk effect på tumorceller ved at fremme denaturering af proteiner
- Øger sensitivitet til kemoterapi ved at hæmme DNA repair og
- Aktiverer varme-shock proteiner der fungerer som receptorer for natural killer-cells
- Inducerer apoptose
- Hæmmer angiogenese

# OVHIPEC-1



FIGO stage III epithelial ovarian cancer

N = 245

3 cycles carboplatin  
paclitaxel

R  
1:1

Interval  
CRS + HIPEC  
N = 122

Interval CRS  
N = 123

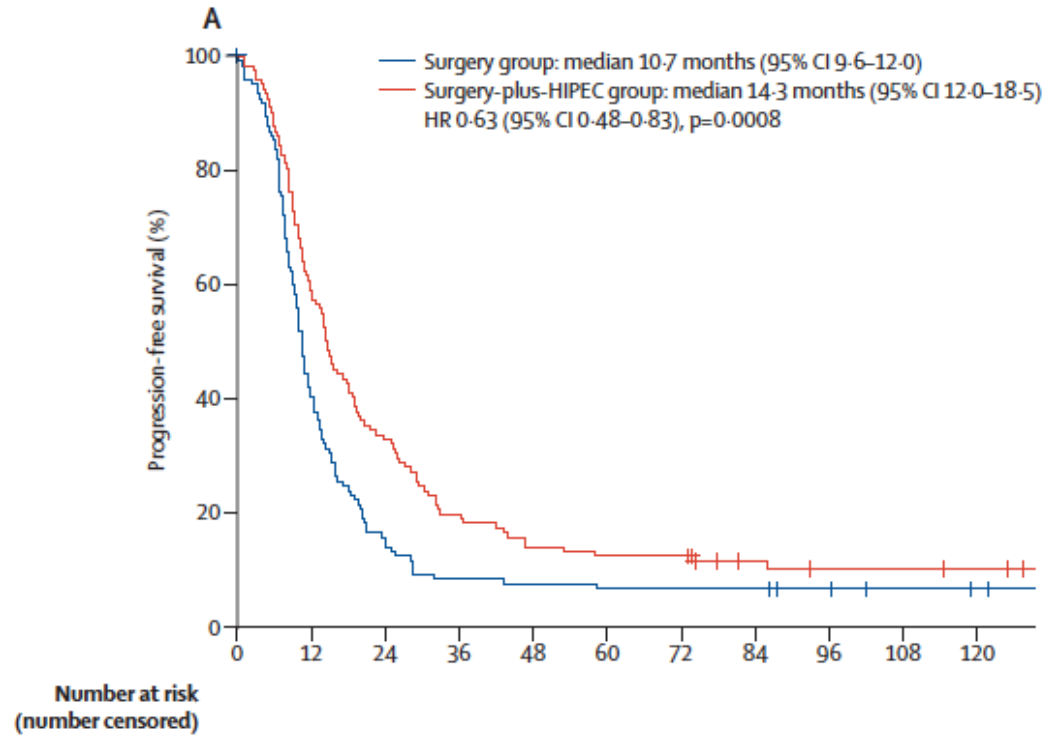
3 cycles carboplatin  
paclitaxel

Prim. endpoint  
RFS  
Sec. endpoints  
OS, Safety, QoL

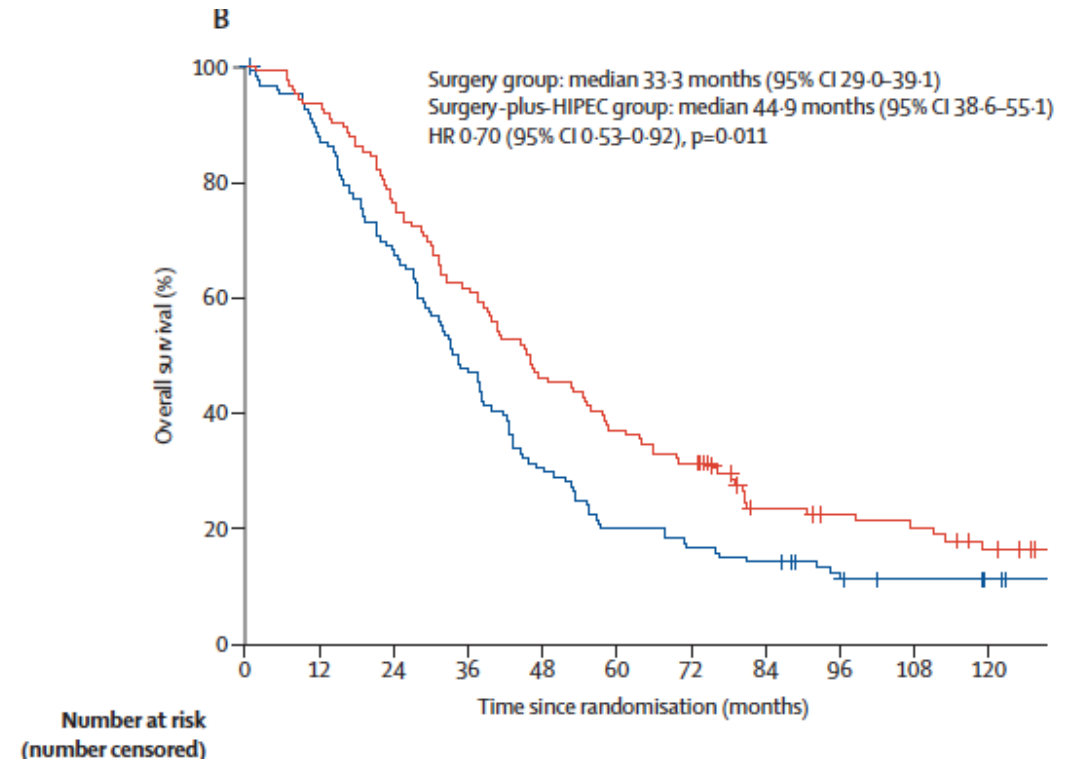
# OVHIPEC 1 - endelige overlevelsesanalyser

Aronson SL...Van Driel WJ et al, *Lancet Oncology* 2023, vol 24, pp 1109-1118

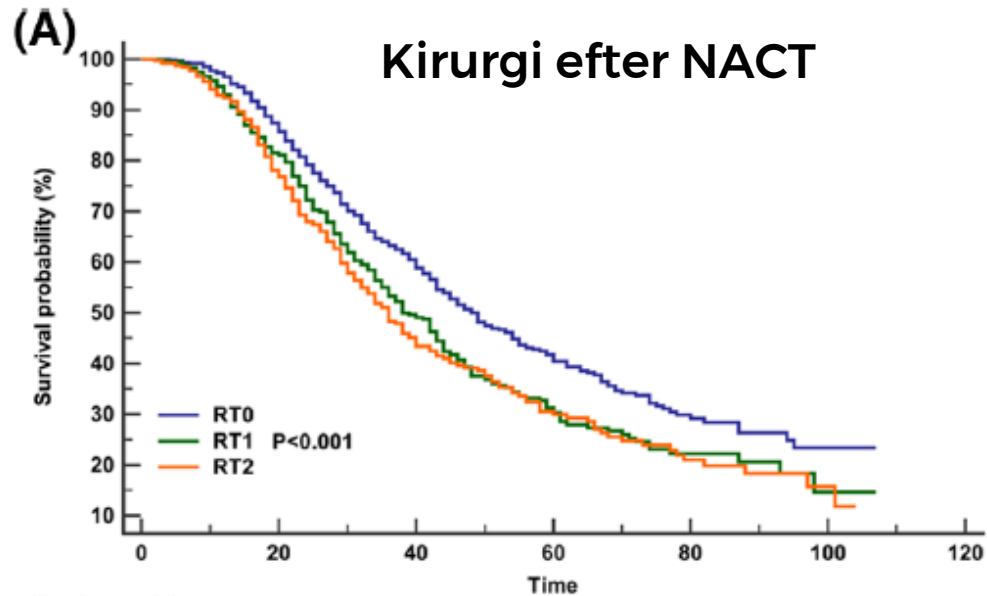
## Progressionsfri overlevelse (PFS)



## Totale overlevelse (OS)

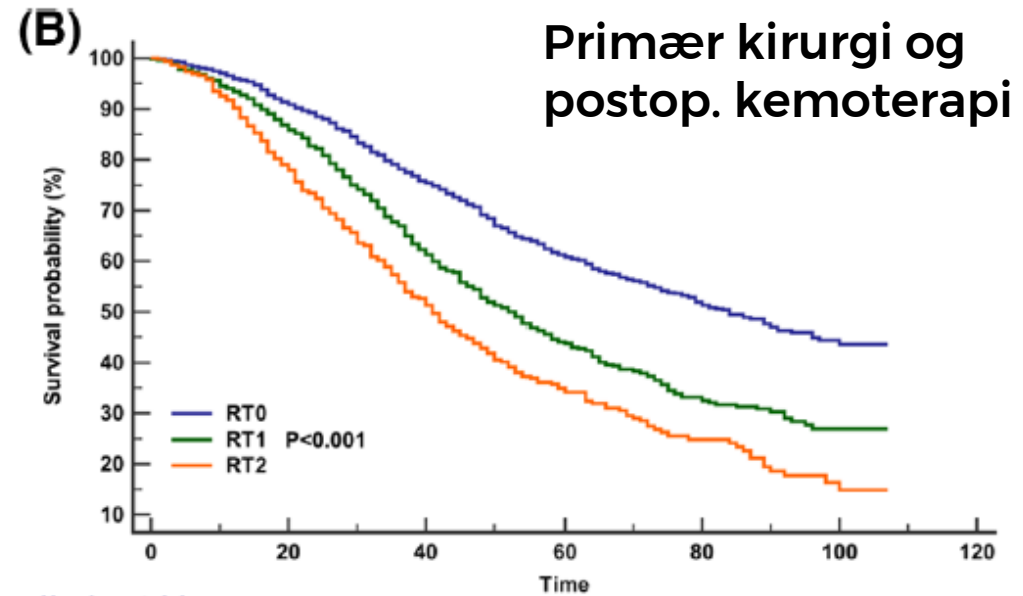


# Kan overlevelse fra databasestudier sammenlignes med data fra RCT?



Number at risk

Group:	0	20	40	60	80	100	120
Group: RT0	1036	748	315	117	39	7	0
Group: RT1	594	406	163	53	17	4	0
Group: RT2	387	247	99	46	20	4	0



Number at risk

Group:	0	20	40	60	80	100	120
Group: RT0	1935	1553	953	498	238	43	0
Group: RT1	1041	822	451	219	89	15	0
Group: RT2	525	370	187	82	34	9	0



# Kritik af OVHIPECT

Review Article

## Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Does Not Improve Survival in Advanced Ovarian Cancer

Ignace Vergote, MD, PhD<sup>1</sup>; Philipp Harter, MD, PhD<sup>2</sup>; and Luis Chiva, MD, PhD<sup>3</sup>

*Cancer* 2019;125:4594-4597. © 2019 American Cancer Society.

- For langsom rekruttering (medførende færre rekrutteret end styrkeberegning havde estimeret fordi flere nåede at få recidiv pga. den lave rekrutteringsrate)
- Meget lavere PFS og OS end forventet i forhold til analyseplan
- Ubalance mellem de to arme (Fx flere ptt med low grade tumores i HIPEC armen)
- Timing af randomiseringen inden operationen (inden kendskab til om pt rent faktisk er resektabel)
- Manglende kriterier angivet for NACT (dvs. har ptt der burde have været opereret upfront - fået NACT = mindre sygdomsbyrde)
- Ubalance i effekt størrelse med den største effekt af HIPEC observeret på de mindste centre?



HEALTH  
AARHUS UNIVERSITET



AARHUS  
UNIVERSITETS  
HOSPITAL

midt  
regionmidtjylland

# Yderligere kritikpunkter

## Ingen oplysninger om:

- Diagnostisk udredning af mulig stadium IV sygdom over diafragma (kun udført CT pelvis og abdomen)
- Hvordan primære resektabilitet er vurderet og af hvem ? MDT?
- Kirurgisk ekspertise (Surgeon Proficiency) til at udføre ekstensiv cytoreduktiv kirurgi

# Konklusion(er) for HIPEC efter NACT og kirurgi for stadium III ovariecancer

- Første fase 3 RCT på en selekteret gruppe af patienter med (formodet) stadium III ovarie, tuba / peritonealcancer
- Mange kritikpunkter og høj risiko for selektionsbias
- Ingen indikation af, at vi kan ekstrapolere resultater til pts med stadium IV sygdom MEN måske (?) havde en stor del af deltagende pts stadium IV?
- Resultater viser signifikant øget PFS på 3.6 mdr, HR 0.63 [95%CI 0.48-0.63] og øget OS på 11,6 mdr, HR 0.70 [95%CI 0.53-0.96]
- DK - udfordring hvordan vi korrekt selekterer pts til HIPEC da >50% af pts med tilsyneladende stadium III har PET-positive lymfeknuder over diafragma = stadium IV





# OVHIPEC-2

OVHIPEC-2 is registered at ClinicalTrials.gov (NCT03772028)  
Willemien van Driel (w.v.driel@nki.nl)

R (1:1)

- FIGO stage III ovarian cancer
- Treated with primary CRS,  $\leq 2.5$ mm residual
- WHO 0-2
- **N=538**

**PRIMARY CRS  
+ HIPEC**  
n=269

**PRIMARY CRS**  
n=269

Carboplatin  
AUC 6 IV, day 1  
6 cycles

Paclitaxel  
175mg/m<sup>2</sup> IV, day 1  
6 cycles

If indicated:  
- PARPi  
- Bevacizumab (per investigator discr.)

### Primary endpoint

- Overall survival

### Secondary endpoints

- Recurrence-free survival
- Time to subseq. anticancer treatment
- Safety (Clavien-Dindo+CTCAE)
- Quality of Life
- Health Economic Evaluation

- Randomization during surgery, after CRS
- 5 years follow-up

# Inclusion criteria



- **Histological proven FIGO stage III primary epithelial ovarian, fallopian tube, or extra-ovarian cancer**
  - resectable, local bowel involvement or umbilical lesions are allowed (stage 4)
  - in case of extra-abdominal enlarged lymph nodes, representative cytology/histology or FDG-PET scan must be negative
  - in case no histological proof is available before surgery, proof on intraoperative frozen section material is allowed
- **Treated with complete (CC0), or near complete (CC1) primary CRS (no more than 2.5 mm residual disease)**
- **Baseline health-related quality of life questionnaire should be completed before randomization**



# OVHIPEC gruppen har taget kritikken alvorligt

- Centraliseret randomisering EFTER komplet cytoreduction (CC0/CC1)
- Det kirurgiske team skal have erfaring med minimum 20 cytoreduktive procedurer for OC/år og skal kunne dokumentere mindst 10 HIPEC procedurer for OC før inklusion kan påbegyndes
- Screenings log påkrævet for alle potentielt inkluderbare pts
- Primære endpoint er totale overlevelse (OS), sekundære er PFS og TTT

# Konklusion

- Mange on-going fase 3 studier, der søger at afdække HIPECs rolle for at bedre overlevelse hos OC patienter
- OVHIPEC-1 er relevant for en mindre stærkt selekteret gruppe
- 3 danske centre deltager i OVHIPEC-2 og tilbyder randomisering +/- HIPEC efter vellykket CC0/1 cytoreduktion til pts der vurderes PRIMÆRT resektable med stadium III sygdom
- Fortsat diskussion i DGCG ovariecancer gruppen om der er tilstrækkelig evidens til at HIPEC er standardbehandling ved CC1 intervalkirurgi efter NACT
- Uafklaret HIPEC anvendelse ved stadium IV og recidiv

