

Význam systémové chemoterapie a hypertermické intraperitoneální chemoterapie u primárních a sekundárních malignit peritoneálního povrchu

Beatrice Mohelníková-Duchoňová¹, Radmila Lemstrová¹, Dušan Klos², Jan Hanuliak², Martin Stašek²,
Čestmír Neoral², Bohuslav Melichar²

¹Onkologická klinika FN a LF UP v Olomouci

²I. chirurgická klinika FN a LF UP v Olomouci

Peritoneum představuje specifickou orgánovou strukturu, která bývá často postižena metastatickým nádorovým onemocněním a méně často primárními peritoneálními nádory. Z hlediska terapeutických možností je klíčové odlišit solitární postižení peritonea a karcinomatózu ve finálním stadiu onemocnění, kdy kromě peritonea nacházíme vícečetná metastatická ložiska v parenchymových orgánech. V případě diseminovaného onemocnění je karcinomatóza peritonea inkurabilní formou malignity s velmi špatnou prognózou a omezenými terapeutickými možnostmi. V případě solitárního postižení peritonea, ať už primárním peritoneálním nádorem, nebo nádorem s jiným primárním origem, avšak s karcinomatózou jako jediným projevem diseminace onemocnění lze kombinací chirurgické a onkologické terapie dosáhnout významného léčebného přínosu, zajistit lepší kvalitu života a významně prodloužit celkové přežití. Vzhledem k pokrokům v onkologii a delšímu přežívání onkologických pacientů stoupá význam terapie karcinomatózy v posledních letech. Cílem tohoto článku je shrnout současné trendy a význam chemoterapie u pacientů s nádorovým postižením peritonea.

Klíčová slova: peritoneální nádory, systémová onkologická léčba, hypertermická intraperitoneální chemoterapie, karcinomatóza peritonea.

Significance of systemic chemotherapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in primary and secondary peritoneal surface malignancies

The peritoneum is a specific organ structure that is often affected by metastatic tumour disease and less frequently so by primary peritoneal tumours. In terms of treatment options, it is crucial to distinguish solitary peritoneal involvement from end-stage carcinomatosis wherein, in addition to the peritoneum, multiple metastatic foci are found in parenchymal organs. In the case of disseminated disease, peritoneal carcinomatosis is an incurable form of malignancy with a very poor prognosis and limited therapeutic options. In the case of solitary peritoneal involvement, whether it be by a primary peritoneal tumour or by a tumour with another primary origin, yet with carcinomatosis as the only manifestation of disease dissemination, a combination of surgical and oncological treatment can produce a major therapeutic benefit, improve the quality of life, and significantly prolong overall survival. Given the progress in oncology and longer survival of oncological patients, the importance of carcinomatosis treatment has been increasing in recent years. The aim of this article is to summarize the current trends and significance of chemotherapy in patients with peritoneal involvement by tumour.

Key words: peritoneal tumours, systemic oncological therapy, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, peritoneal carcinomatosis.

Nádorové postižení peritonea je velmi heterogenní skupinou zhoubných onemocnění, jejíž terapie a prognóza se liší dle histologic-

kého typu a primárního origa, stadia nemoci, míry postižení peritonea, a samozřejmě i dle výkonnostního stavu pacienta a přidružených

komorbidit. Mezi primární nádory peritonea patří primární peritoneální karcinom a peritoneální mezoteliom. Sekundární postižená peritonea

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová, Ph.D., D.Beatrice@seznam.cz
Onkologická klinika FNOL a LF UP, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(6): 289–292

Článek přijat redakcí: 3. 11. 2017

Článek přijat k publikaci: 11. 12. 2017

nacházíme zejména u karcinomů vycházejících z gastrointestinální či urogenitální oblasti, kde je typické mnohočetné nádorové postižení peritonea označované jako karcinomatóza.

Z hlediska terapeutických možností je klíčové odlišit solitární postižení peritonea a karcinomatózu ve finálním stadiu onemocnění, kdy kromě peritonea nacházíme vícečetná metastatická ložiska v parenchymových orgánech. V případě diseminovaného onemocnění je karcinomatóza peritonea inkurabilní formou malignity s velmi špatnou prognózou a omezenými terapeutickými možnostmi. Pokud je pacient v dobrém výkonnostním stavu, lze zahájit systémovou paliativní chemoterapii (ev. chemoterapii v kombinaci s cílenou léčbou) s výběrem režimu dle primárního origa a histologického typu nádoru, nebo terapii symptomatickou. V případě solitárního postižení peritonea, ať už primárním peritoneálním nádorem, nebo nádorem s jiným primárním origem, avšak s karcinomatózou jako jediným projevem diseminace onemocnění, lze kombinací chirurgické a onkologické terapie dosáhnout významného léčebného přínosu, zajistit lepší kvalitu života a významně prodloužit celkové přežití (1). V této indikaci lze systémovou léčbu podat před chirurgickým výkonem jako terapii adjuvantní, či indukční během výkonu, nebo adjuvantně až po chirurgickém zákroku. Specifickou modalitou je hypertermická intraperitoneální chemoterapie (HIPEC), kdy se provádí laváž břišní dutiny roztokem cytostatika zahřátým na cca 42 °C během chirurgického výkonu po dobu zvykle 30–90 minut. Nejčastěji používanými HIPEC cytostatiky jsou platinové deriváty (cisplatina, oxaliplatin), mitomycin C, a doxorubicin.

Vzhledem k pokrokům v onkologii a delšímu přežívání onkologických pacientů stoupá význam terapie karcinomatózy v posledních letech. Cílem tohoto článku je shrnout současné trendy a význam chemoterapie u pacientů s nádorovým postižením peritonea.

Kolorektální karcinom

U pacientů s kolorektálním karcinomem nalézáme izolované peritoneální metastázy u 10–25 % případů a při pouze symptomatické terapii tyto pacienti umírají během jednoho roku (2, 3). V případě dosažení kompletní chirurgické cytoredukce v kombinaci s HIPEC je 5leté přežití 30–50 % (4, 5), s využitím režimů na bázi mitomycinu C (MMC v monoterapii, MMC v kombinaci s 5-fluorouracilem či cisplatinou). Tyto výsledky vykazují tendenci k delšímu celkovému přežívání pacientů než je tomu v případě využití moderní systémové léčby, nicméně se jedná o metaanalýzu a ne o kontrolovanou randomizovanou studii a řada těchto pacientů byla léčena před zavedením cílené anti-EGFR terapie do rutinní praxe.

Zajímavé výsledky byly dosaženy i v oblasti adjuvantní HIPEC terapie u pacientů s kolorektálním karcinomem s vysokým rizikem peritoneální rekurence ve studii COLOPEC. CRC pacienti s vysokým rizikem peritoneální rekurence byli definováni jako pacienti podstupující radikální operaci pro kolorektální karcinom T4 (N0–2M0), nebo s intraabdominální rupturou tumoru před či během výkonu. HIPEC zde byl podán adjuvantně jako 30minutový roztok oxaliplatinu (460 mg/m²/30 min) s 5-fluorouracilem a leukovorinem podaným před zahájením HIPEC intravenózně. Kontrolní rameno bylo léčeno standardní adjuvantní chemoterapií (FOLFOX či CAPOX). Výsledkem bylo snížení rizika peritoneální rekurence z 25 % na 10 % a autoři studie předpokládají, že se tento výsledek promítne i do celkového přežívání těchto pacientů (6).

Pseudomyxoma peritonea

Pseudomyxoma peritonea představuje klinickou nikoliv histologickou jednotku onemocnění, která vzniká na podkladě adenokarcinomu různého primárního origa a je charakterizována masivní produkcí extracelulárního mucinu a malým zastoupením nádorových buněk, a to jak nádoru benigních (adenom apendixu), tak i maligních (zejména adenokarcinomy apendixu, ovaria, tlustého střeva či peritonea). Vzhledem k lokoregionálnímu charakteru tohoto onemocnění se jeví jako výhodnější kombinace chirurgické cytoredukce s intraperitoneálně aplikovanou chemoterapií, která vykazuje lepší výsledky než tyto léčebné modalitě samostatně (7). Intraperitoneální chemoterapii zde lze aplikovat jako HIPEC, nebo jako normotermickou intraperitoneální chemoterapii podávanou časně po operaci (adjuvantně), v anglosaské literatuře často označovanou zkratkou EPIC (early post-operative intraperitoneal chemotherapy). Tyto dvě metody lze navíc kombinovat, kdy v průběhu operace je pacientovi podána HIPEC a následně je adjuvantně zajištěn EPIC. Nejčastěji používanými cytostatiky v této indikaci jsou mitomycin C (10–25 mg/m²) nebo oxaliplatin (460 mg/m²)

v délce podání zvykle 90 minut. V případě podání oxaliplatinu i zde platí, že je možno před HIPEC (cca 30 minut) aplikovat intravenózně 5-fluorouracil s leukovorinem. EPIC bývá podávána za pomoci subkutánně implantovaného abdo-minálního peritoneálního portkatétru jako kontinuální infuze 5-fluorouracilu (650–800mg/m²/den). Dle srovnávací studie HIPEC plus EPIC vs. HIPEC nebo EPIC vychází 5leté přežití pro pseudomyxom peritonea 86 % vs. 64 % (8), nicméně významnost tohoto rozdílu nebyla statisticky průkazná (p = 0,07). Nejvýznamnější prediktivní faktory rekurence jsou rozsah onemocnění (dle peritoneálního indexu PCI), vysoké předoperační hladiny nádorových markerů (Ca19–9 a CEA) a nižší stupeň diferenciacie nádorových buněk (high grade nádory) (9, 10, 11, 12).

Karcinom žaludku

Výskyt peritoneální diseminace po primárně radikální operaci karcinomu žaludku se dle jednotlivých autorů liší od 5 do 20 % (13). Bez systémové terapie je prognóza pacientů s metastatickým karcinomem žaludku velmi špatná, s celkovým přežíváním okolo 3 měsíců v případě peritoneální diseminace (14, 15). Řada dřívějších prací poukazovala na možný profit intraperitoneální chemoterapie v této indikaci s režimy na bázi cisplatinu a mitomycinu C (16, 17). Randomizovaná Taegu studie fáze tři prokázala v případě adjuvantně podané intraperitoneální chemoterapie statisticky významně nižší riziko peritoneální diseminace u radikálně ope-rovaných pacientů s karcinomem žaludku (18). V případě karcinomu žaludku s již přítomnou peritoneální diseminací současné studie ukazují na možný profit těchto pacientů z kombinované terapie (cytoredukce plus HIPEC). Dle randomizované klinické studie byl prokázán dvojnásobný medián celkového přežívání pacientů (11 měsíců) při podání HIPEC (cisplatinu s mitomycinem C) během cytoredukčního chirurgického výkonu při srovnání se samotným chirurgickým výkonem (19). Dokonce lepší výsledky ukazuje studie japonského centra s mediánem přežití 15,8 měsíců v případě kombinované terapie (chirurgie plus HIPEC) a dokonce 5letým přežitím 10 %. Autoři práce zde využili kombinaci HIPEC ve složení docetaxel 20 mg/m² a cisplatina 30 mg/m² s následným systémovým podáním 4 cyklů nového fluoropyrimidinu S–1 (20). Zajímavostí je, že pacienti s metachronními peritoneálními

metastázami karcinomu žaludku mají obecně horší prognózu při srovnání se synchronním postižením a stejným léčebným postupem (19).

Ovariální nádory

Epiteliální nádory ovaria mají obecně sklon k šíření per continuitatem a karcinomatóza peritonea patří k jejich obrazu. V již časných stádiích mohou být přítomny maligní buňky v peritoneálním výplachu. Epiteliální nádory vaječníku patří mezi chemosenzitivní nádory. Volba léčebného režimu záleží zejména na histologickém typu a pokročilosti nádoru, věku a komorbiditách pacientky. V současnosti je pro první linii chemoterapie standardem léčba založená na platinovém derivátu (karboplatině či cisplatině) v kombinaci s paklitaxelem (21). Chemoterapie se zde objevuje jak v indikaci neoadjuvantní, adjuvantní, paliativní i konsolidační. V adjuvantní léčbě lze pro stadia II a III dle NCCN Guidelines využít kombinovanou intravenózní a intraperitoneální chemoterapii v případě optimálního rezidua do 1 cm. Paklitaxel je zde aplikován ve 24hodinové intravenózní infuzi (135 mg/m² D1) s následně podanými cytostatiky intraperitoneálně (cisplatinu 75–100 mg/m² D2 a paklitaxel 60 mg/m² D8). U pacientek, kde není možno provést primární chirurgický výkon, aplikujeme neoadjuvantní chemoterapii, optimálně 3–4 cykly platinového derivátu v kombinaci s taxanem, a v systémové chemoterapii pokračujeme po chirurgickém výkonu. Přestože v případě kurativního zákroku následovaného standardní adjuvantní systémovou léčbou je dosažováno mediánu celkového přežití více jak 50 měsíců, dochází u 75 % pacientek k návratu onemocnění (rekurenci) a 20–30 % těchto rekurencí již může mít rozvinutou rezistenci k platinovým preparátům (22).

V případě recidivy onemocnění je možno v případě dobrého výkonnostního stavu paci-

entky a dle rozsahu onemocnění opět zvažovat kombinaci chirurgického výkonu a chemoterapie. Nicméně dle metaanalýzy Bristow et al. (23) jen 10 % rekurencí může podstoupit kompletní resekční výkon s prodloužením celkového přežití o 3 měsíce. Studie fáze 3 poukázala na benefit využití HIPEC během cytoreduktivního výkonu v této indikaci (24). HIPEC protokol pro platina-senzitivní pacientky obsahoval cisplatinu (100 mg/m²) a paklitaxel (175 mg/m²) a pro platina-rezistentní pacientky doxorubicin (35 mg/m²) a mitomycin C (15 mg/m²) s dobou aplikace 60 minut. Obě ramena následně absolvovala standardní systémovou chemoterapii. V této studii přidání HIPEC k cytoredukčnímu výkonu prokázal jednoznačné prodloužení celkového přežití pacientek (26,7 vs. 13,4 měsíců). Zajímavé je, že ve skupině HIPEC léčených pacientek nebyl rozdíl v celkovém přežití platina-senzitivních a platina-rezistentních pacientek (26,6 vs. 26,8 měsíců), zatímco ve skupině s pouze systémovou chemoterapií po chirurgickém výkonu byl tento rozdíl markantní (15,2 vs. 10,2). Na podkladě této studie lze usuzovat, že zejména u platina-rezistentních pacientek by měl být tento alternativní způsob léčby zvážen s přihlédnutím k individuálnímu stavu.

Maligní peritoneální mezoteliom

Difúzní maligní peritoneální mezoteliom je zhoubné onemocnění s poměrně nepříznivou prognózou. Systémová chemoterapie a chirurgie v minulosti nedosáhly významnějších úspěchů (25). Na druhou stranu cytoredukční chirurgie v kombinaci s HIPEC prokázala jasný benefit pro tuto specifickou a vzácnou formu nádorového onemocnění (26, 27). Dvě rozsáhlé multicentrické studie prokázaly, že medián celkového přežití při této léčebné modalitě

dosahuje 40 měsíců a 5leté přežití více než 40 % (28, 29). V případě, kdy nelze provést maximální cytoreduktivní výkon s HIPEC, je v současné době standardem léčby 1. linie systémové chemoterapie kombinace pemetrexed/cisplatinu (30).

Nicméně u epidermoidního typu maligního mezoteliomu je popsán mírný rozdíl oproti jiným diagnózám, kdy pro celkové přežívání pacientů není rozhodující jen kompletnost cytoredukce, ale má smysl i tzv. debulking s následným HIPEC, eventuelně EPIC. Intraperitoneální chemoterapie se zde tedy uplatňuje více než u jiných diagnóz, kde je kompletní cytoredukce rozhodující.

Závěr

Peritoneum představuje specifickou orgánovou strukturu, která bývá často postižena metastatickým nádorovým onemocněním a méně často primárními peritoneálními nádory. Peritoneální metastázy mohou být léčeny s potenciálně kurativním záměrem pouze kombinovanými léčebnými strategiemi (chirurgií a chemoterapií, ev. cílenou léčbou). Lokoregionální intenzivní terapie, tedy maximální cytoredukční výkon v kombinaci s HIPEC/EPIC, se ukazuje jako velmi účinná léčba a v mnoha indikacích je již řazena k léčebné modalitě číslo jedna, např. difúzní peritoneální mezoteliom nebo pseudomyxom peritonea. V případě solitárního metastatického postižení peritonea u primárně gastrointestinálních nádorů či nádorů urogenitální oblasti, zejména platina-rezistentních ovariálních nádorů, by tato modalita měla být vždy individuálně zvážena, dle typu, rozsahu onemocnění a celkového stavu pacienta.

Navíc jsou zkoušeny i novější metody intraperitoneální chemoterapie, jako např. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC).

LITERATURA

1. Mohamed F, Cecil T, Moran B, et al. A new standard of care for the management of peritoneal surface malignancy. *Curr Oncol.* 2011; 18(2): e84–96.
2. Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. *Ann Surg.* 2006; 243(2): 212–222.
3. Jayne DG, Fook S, Loi C, et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2002; 89(12): 1545–1550.
4. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15(9): 2426–2432.
5. Huang CQ, Min Y, Wang SY, et al. Cytoreductive surgery

- plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Oncotarget.* 2017; 8(33): 55657–55683.
6. Klaver CE, Musters GD, Bemelman WA, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with colon cancer at high risk of peritoneal carcinomatosis; the COLOPEC randomized multicentre trial. *BMC Cancer.* 2015; 15: 428. doi: 10.1186/s12885-015-1430-7.
7. Stephens FO, Storey DW, Thompson JF, et al. Surgical oncology and the role of regional chemotherapy. *Aust N Z J Surg.* 1992; 62(9): 691–696.
8. Chua TC, Liauw W, Zhao J, et al. Comparative analysis of perioperative intraperitoneal chemotherapy regimen in ap-

- pendiceal and colorectal peritoneal carcinomatosis. *Int J Clin Oncol.* 2013; 18(3): 439–446. doi: 10.1007/s10147-012-0397-5.
9. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, et al. Pseudomyxoma peritonei: biological features are the dominant prognostic determinants after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg.* 2009; 249(2): 243–249.
10. Yan TD, Bijelic L, Sugarbaker PH. Critical analysis of treatment failure after complete cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from appendiceal mucinous neoplasms. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(8): 2289–2299.
11. Elias D, Gilly F, Quenet F, et al. Association Française de Chirurgie. Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and

intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2010; 36(5): 456–462. doi: 10.1016/j.ejso.2010.01.006.

12. Canbay E, Ishibashi H, Sako S, et al. Preoperative carcino-embryonic antigen level predicts prognosis in patients with pseudomyxomateritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg.* 2013; 37(6): 1271–1276. doi: 10.1007/s00268-013-1988-7.

13. Ikeguchi M, Oka A, Tsujitani S, et al. Relationship between area of serosal invasion and intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer. *Anticancer Res.* 1994; 14(5B): 2131–2134.

14. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer.* 2000; 88(2): 358–363.

15. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. Randomised comparison of fluorouracil, epirubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer.* 1995; 71(3): 587–591.

16. Xu DZ, Zhan YQ, Sun XW, et al. Meta-analysis of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2004; 10(18): 2727–2730.

17. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric

cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(10): 2702–2713.

18. Yu W. A review of adjuvant therapy for resected primary gastric cancer with an update on Taegu's phase III trial with intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32(6): 655–660.

19. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18(6): 1575–1581.

20. Canbay E, Mizumoto A, Ichinose M, et al. Outcome data of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric origin treated by a strategy of bidirectional chemotherapy prior to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a single specialized center in Japan. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(4): 1147–1152.

21. Ozols RF. Treatment goals in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2005; 15(Suppl 1): 3–11.

22. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med.* 2004; 351(24): 2519–2529.

23. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2009; 112(1): 265–274.

24. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol.* 2015;

22(5): 1570–1575.

25. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, et al. Intengen ME. Clinical picture, response to therapy, and survival of women with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *J Surg Oncol.* 1999; 70(1): 6–12.

26. Yano H, Moran BJ, Cecil TD, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35(9): 980–985.

27. Chua TC, Yan TD, Morris DL. Outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma: the Australian experience. *J Surg Oncol.* 2009; 99(2): 109–113.

28. Alexander HR Jr, Bartlett DL, Pingpank JF, et al. Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Surgery.* 2013; 153(6): 779–786.

29. Yan TD, Deraco M, Elias D, et al. Peritoneal Surface Oncology Group. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database. *Cancer.* 2011; 117(9): 1855–1863.

30. Fujimoto E, Kijima T, Kuribayashi K, et al. First-line chemotherapy with pemetrexed plus cisplatin for malignant peritoneal mesothelioma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017; 17(9): 865–872.