

Ny behandling af peritoneal karcinose fra kolorektal cancer

Cytoreduktiv kirurgi og hyperterm intraperitoneal kemoterapi

Afdelingslæge Lene Hjerrild Iversen,
overlæge Peter C. Rasmussen & professor Søren Laurberg

Århus Universitetshospital, THG, Kirurgisk Afdeling P

I Danmark diagnosticeres der årligt knap 3.600 nye tilfælde af kolorektal cancer (KRC), hvoraf ca. 10% har karcinose på diagnosetidspunktet. Efter kurativ kirurgi for KRC får fra en tredjedel til halvdelen af patienterne senere lokalt recidiv eller metastatisk sygdom. Ved metastatisk sygdom har ca. 25% karcinose, hvoraf ca. 25% udelukkende har karcinose. Karcinose er den næsthypigste manifestation af recidiv ved KRC – kun overgået af metastaser til leveren.

For patienter med karcinose udgået fra KRC har der hidtil ikke været nogen behandling med kurativ intention. Ubehandlet er medianoverlevelsen 5,2 måneder. [1]. Gives der systemisk palliativ kemobehandling med 5-fluorouracil (5-FU) og leukovorin er medianoverlevelsen ca. 12 måneder, og 15 måneder, hvis behandlingen også kombineres med oxaliplatin [2].

Cytoreduktiv kirurgi (CS) kombineret med hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIIC) er et nyt behandlingsregimen for selekterede patienter med karcinose. Behandlingsregimet har vist lovende resultater i udlandet.

Princippet ved nyt behandlingsregimen

CS kombineret med HIIC blev introduceret i 1980 hos patienter med pseudomyxoma peritonei.

Princippet består i kirurgisk excision af alt makroskopisk synligt tumorevæv, dvs. excision af peritoneum parietale og excision/resektion af tumorinfiltrerede organer, således at der højst efterlades 2,5-5 mm store tumorelementer. Tumorele-

menter over denne størrelse er ikke følsomme for den efterfølgende HIIC. Til HIIC anvendes mitomycin C, som administreres, mens patienten er bedøvet.

Hypertermien har følgende effekter: 1) direkte cytotoxisk effekt via hæmmet DNA-repair, som er relateret til ekspansionsringstiden, 2) synergisme med bl.a. mitomycin C og cisplatin, men ingen med eksempelvis 5-FU og 3) øget cellepermeabilitet ved stigende temperaturer, hvorved tumorcellers optagelse af kemoterapeutika øges.

Effekten ved HIIC ses først ved temperatur > 39 °C, men temperatur > 43 °C er ikke gavnlige, da det dels er toksisk for tyndtarmen, og dels aftager synergismen med kemoterapeutika [3].

Ved HIIC opnås 5-10 gange højere koncentration af kemoterapeutika i peritonealvæsken end i det systemiske kredsløb.

Praktisk udførelse

Via midtlinjeincision foretages peritonektomi af karcinoseinvolverede regioner, dvs. excision af tumorinfiltreret peritoneum parietale og resektion/excision af tumorinfiltrerede organer. Alle tumorelementer > 2,5-5 mm tilstræbes fjernet. Omentum majus og ovarierne fjernes rutinemæssigt.

I direkte forlængelse af det operative indgreb, mens patienten endnu er bedøvet, gives HIIC. HIIC administreres som en kontinuerlig perfusion af bughulen af en opløsning med mitomycin C opvarmet til 40-41 °C (Figur 1). Dette sker via et *inflow*-kateter, tre *outflow*-katetere, flere termometerprober i bughulen (Figur 2), en perfusionspumpe og en opvarmer. For at undgå malign hypertermi afkøles patientens kerntemperatur, ved at afdækningen på ekstremiteterne fjernes, og intravenøs væske gives uopvarmet. Behandlingen varer 90 minutter. Herefter syes eventuelle tarmanastomoser og abdomen lukkes. Anastomoser syes først efter HIIC for at undgå implantation af tumorceller i anastomoselinjerne.

Postoperativt aflastes der med ventrikelsonde pga. forlængt intestinal paralyse, og patienten ernæres via jejunale ernæringssonde suppleret med parenteral ernæring. Patienten forbliver på intensivafsnittet i 2-3 dage, indtil der er stabil hjerte-lunge-funktion.

Indlæggelsestiden er 10-20 dage.

Postoperativ morbiditet og mortalitet

Den postoperative morbiditet er relativt høj, 10-65%, dog oftest 20-30%. Morbiditeten skyldes hovedsagelig kirurgiske og

Faktaboks

Indikationer for nærmere vurdering mhp. cytoreduktiv kirurgi kombineret med hyperterm intraperitoneal kemoterapi:

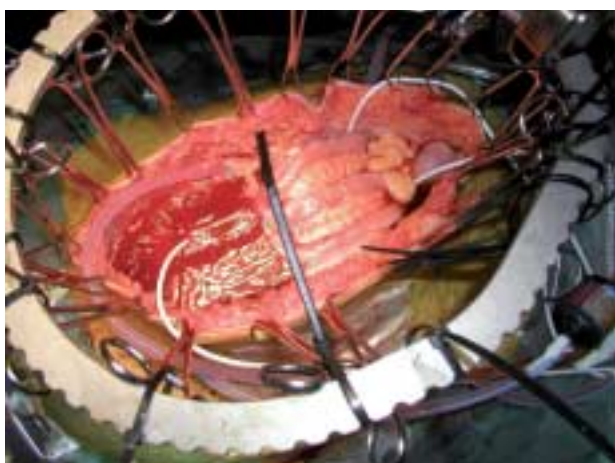
Alder < 70 år.

Peritoneal karcinose udgået fra kolorektal cancer.

Karcinose lokaliseret i maksimalt fem af syv regioner.



Figur 1. Hyperterm intraperitoneal kemoterapi. Abdominalvæggen er spændt op, mens opløsningen med mitomycin C perfunderes i bughulen.



Figur 2. Hyperterm intraperitoneal kemoterapi. Inflow-kateter og tre outflow-kateter med termometerprober (hvide) ses i bughulen. Kranialt i incisionen (til højre i billedet) ses tyndtarmen og dens mesenterie.

infektiøse komplikationer samt kemoterapi-relateret toksicitet. De kirurgiske komplikationer omfatter tyndtarmslækage og -fistler, anastomoselækage, postoperativ blødning og langvarig ileus samt de infektiøse komplikationer pneumoni, feber, sepsis, intraabdominale abscesser, sårinfektion og kateterinfektion. Kemoterapi-relateret toksicitet omfatter leukopeni og trombocytopeni. Nadir af knoglemarven ses inden for to uger postoperativt [3]. Fraset de kirurgiske komplikationer er hovedparten af komplikationerne oftest forbigående og selvlimiterende på konservativ eller medicinsk behandling. I et multicenterstudie er der beskrevet en reoperationsrate på 10% [4].

Tredivedagesmortaliteten er i store studier beskrevet at være 4-8% [4-6], dvs. sammenlignelig med den, der ses efter elektiv kirurgi for KRC. Det er hovedsagelig patienter med kirurgiske komplikationer, som dør, hvorfor relaparotomi anbefales på vid indikation ved mindste mistanke om abdominal sepsis.

Langtidsresultater

På baggrund af en systematisk litteraturgennemgang er der via PubMed fundet 14 studier, der er publiceret i perioden 2000-2006, og hvori der er rapporteret om langtidsresultater efter CS kombineret med HIIC ved karcinose udgået fra KRC. Medianoverlevelsen fordobles som minimum til ca. et år efter CS kombineret med HIIC. I en del studier rapporteres der dog om næsten en firedobling, dvs. en medianoverlevelsen på ca. to år. Der foreligger et randomiseret studie, n = 105 patienter, hvor CS kombineret med HIIC sammenlignes med palliativ behandling bestående af systemisk 5-FU og leukovorin suppleret med eventuel behovsorienteret palliativ kirurgi [5]. Medianoverlevelsen var 22,4 måneder efter CS og HIIC mod 12,6 måneder efter palliation.

Femårsoverlevelsen rapporteres at være 19% i såvel et multicenterstudie på 506 patienter [4] og i et nyligt publiceret hollandsk studie med 117 patienter [6]. Der kan således opnås en femårsoverlevelse ved CS kombineret med HIIC på næsten samme niveau, som ses efter operativ behandling for levermetastaser udgået fra KRC, nemlig ca. 30% [7].

I studierne er der også inkluderet patienter, hos hvem der ikke er opnået komplet cytoreduktion ved CS, dvs. at der eksisterer residualtumorvæv > 2,5-5 mm. Medianoverlevelsen er hos denne patientgruppe betydelig lavere, nemlig 8-12 måneder. De bedste resultater ses, hvor der kan opnås komplet cytoreduktion, residualtumor < 2,5 mm, hvor medianoverlevelsen rapporteres at være i spændvidden 21-65 måneder, men oftest ca. tre år.

Den foreliggende litteratur er dog sløret af manglende stringens med hensyn til eventuel præ- og postoperativ systemisk kemoterapi, da patienterne er henvist fra forskellige institutioner. Den hyppigst anvendte modalitet er postoperativ systemisk 5-FU og leukovorin. I nogle studier er der hos et vist antal af patienterne foretaget resektion af primærtumoren eller af levermetastaser samtidig med CS.

Postoperativ opfølgning

Værdien af opfølgning efter CS kombineret med HIIC er blot beskrevet i et studie [8], hvori man konkluderer, at regelmæssig klinisk kontrol og måling af karcinoembryonalt antigen (CEA) og CA 19,9 i serum er de bedste parametre for recidivmonitorering, suppleret med computertomografi (CT) af abdomen ved klinisk eller biokemisk mistanke. I studiet blev 95% af recidiverne opdaget ved kombinationen af klinisk kontrol og måling af CEA og CA 19,9.

Livskvalitet efter cytoreduktiv kirurgi og hyperterm intraperitoneal kemoterapi

Livskvalitet efter CS og HIIC er undersøgt i et studie, og indgangskriteriet var, at patienterne skulle have levet mindst tre år efter CS og HIIC [9]. Ud fra analyse af 17 patienter og efter en gennemsnitlig observationstid på 5,3 år oplevede 62,5%, at de havde fået et meget godt til fremragende helbred og 25% et

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

godt helbred. 76% af patienterne beskrev, at alting var bedre efter behandlingen. 47% var vendt tilbage på arbejde, og 82% havde genoptaget 90-100% af deres normale aktiviteter. Ingen havde fortrudt behandlingen. Livskvaliteten var dog ikke ret høj umiddelbart efter behandlingen, men den begyndte at vende tilbage efter tre måneder og var fulden efter 6-12 måneder.

Udvælgelse af patienter

De publicerede studier omfatter udelukkende patienter <70 år.

Præoperative dårlige prognostiske faktorer er lav differentieringsgrad, signetringstumor og primær tumor udgået fra rectum [10]. Tilstedeværelse af disse faktorer udelukker dog ikke langtidsoverlevelse.

De prognostiske vigtigste faktorer for overlevelse er karcinoseudbredelsen og størrelsen af residualtumor. Karcinoseudbredelsen vurderes præoperativt ved hjælp af CT af abdomen og eventuel laparoskopi. Den hollandske gruppe inddeler abdomen i syv regioner, pelvis, højre nedre abdomen (ileocækalregionen), colon transversum og omentum majus, tyndtarm og dets mesenterie, ventrikel og det subhepatiske rum, højre subfreniske rum og venstre subfreniske rum [6]. Der beskrives signifikant længere medianoverlevelse (25,5 måneder), hvis højst fem regioner er karcinoseinvolverede, end hvis der er karcinose i seks eller samtlige syv regioner (11,2 måneder) [6]. Endvidere rapporteres det, at ingen overlever mere end to år efter CS og HIIC, hvis antallet af involverede regioner er ≥ 6 , eller hvis residualtumorvævet er $> 2,5$ mm [10].

Sugarbakers gruppe har udviklet et scoringssystem, Peritoneal Cancer Index (PCI), baseret på karcinoseelementernes størrelse og udbredelse. Til det formål inddeles abdomen i 13 regioner (midt, højre øvre, epigastriet, venstre øvre, venstre flanke, venstre nedre, pelvis, højre nedre, højre flanke, orale jejunum, anale jejunum, orale ileum og anale ileum). Karcinoseelementernes størrelse rubriceres i tre grupper, således at PCI kan variere fra 1 til 39. Medianoverlevelsen er signifikant bedre ved $PCI < 13$, 34,8 måneder, end ved $PCI \geq 13$, 14,4 måneder [4].

Uafhængigt af anden involvering har patienter med karcinose lokaliseret i porta hepatis og ved pancreas en dårlig prognose, da tumorvæv der teknisk ikke lader sig reseceere [10]. Desuden er karcinoseinfiltration af tyndtarmen et dårligt prognostikum, selv om der tilsyneladende opnås komplet cytoreduktion, dvs. ingen residualtumor, formentlig fordi man ikke finder alt tumorvæv på tyndtarmen og dens mesenterie [6].

Konklusion

CS kombineret med HIIC er et etableret behandlingsregimen flere steder i udlandet, bl.a. Holland, til selekterede patienter med karcinose udgået fra KRC. Morbiditeten er relativt høj, 20-30%, men hovedparten af komplikationerne er forbigå-

ende og tredivedagesmortaliteten er ikke højere, end hvad der ses efter elektiv operation for KRC i Danmark, nemlig 4-8%. Med behandlingen kan man opnå en femårsoverlevelse på 19% - altså af næsten samme størrelsesorden, som det ses efter operativ behandling for levermetastaser udgået fra KRC. Medianoverlevelse er ca. tre år hos patienter, hos hvem der opnås komplet cytoreduktion, dvs. ingen efterladt residualtumor.

Metoden indføres nu på Kirurgisk Afdeling P, Århus Universitetshospital, og metoden tilstræbes anvendt hos patienter <70 år med karcinose udgået fra KRC, hvor højst fem af syv regioner i abdomen er involveret, uden involvering af porta hepatis eller pancreas, og hvor man kan opnå komplet cytoreduktion, dvs. residualtumor $< 2,5$ mm. Patienter med lav differentieringsgrad, signetringstumor, primær tumor udgået fra rectum eller involvering af tyndtarm vil blive vurderet særlig kritisk inden eventuel CS og HIIC.

Korrespondance: *Lene Hjerrild Iversen*, Kirurgisk Afdeling P, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus. E-mail: lene.h.iversen@dadnet.dk

Antaget: 3. juli 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000; 88:358-63.
2. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352:476-87.
3. Witkamp AJ, de Bree E, van Goethem R et al. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 2001;27:365-74.
4. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004; 22:3284-92.
5. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-43.
6. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A et al. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2005;12:65-71.
7. Burcharth F, Jensen BV. Behandling af lever- og lungemetastaser fra kolorektal cancer. *Ugeskr Læger* 2005;167:4268-72.
8. Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Follow-up of patients treated by cytoreduction and chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:280-5.
9. McQuellon RP, Loggie BW, Lehman AB et al. Long-term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2003;10:155-62.
10. Verwaal VJ, Tinteren H, van Ruth S et al. Predicting the survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by aggressive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg* 2004;91:739-46.