

Behandling af peritoneal karcinose med laparoskopisk intraperitoneal kemoterapi under tryk

Martin Graversen¹, Per Pfeiffer² & Michael Bau Mortensen¹

STATUSARTIKEL

1) Kirurgisk Afdeling A,
Odense
Universitetshospital
2) Onkologisk Afdeling
R, Odense
Universitetshospital

Ugeskr Læger
2016;178:V11150928

Peritoneal karcinose (PK) kan være slutstadiet ved flere forskellige kræftformer, særligt kolorektal-, ventrikel- og ovariecancer. PK er forbundet med en dårlig prognose, og ubehandlet er overlevelsen ofte kun få måneder [1]. Derudover kan PK medføre svære symptomer i form af smerter og opkastninger, og PK kan ende i ileus. PK responderer ofte dårligt på systemisk kemoterapi, hvilket blandt andet skyldes dårlig blodtilførsel til karcinoseelementerne [2, 3]. Cytoreduktiv kirurgi (CRS) i kombination med hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) er en behandling, der med kurativt sigte tilbydes til udvalgte patienter med PK [4]. Da CRS + HIPEC er et omfattende indgreb, har man i flere år jagtet en effektiv, men samtidig skånsom behandling mod PK, som kan anvendes uanset genese. En ny metode er nu udviklet i Tyskland, og formålet med denne artikel er at gennemgå teknikken, sikkerheden og indikationer for laparoskopisk intraperitoneal kemoterapi under tryk (*pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy* (PIPAC)).

LAPAROSKOPISK INTRAPERITONEAL KEMOTERAPI UNDER TRYK

Temperatur og trykforhold er afgørende for optagelsen af aktive stoffer og væske via bughinden. En øgning i det intraperitoneale tryk til 2-6 mmHg medfører en forbedret absorption hen over bughinden [5] og højere vævskoncentrationer af kemoterapi [6]. Efter flere års udviklingsarbejde har en tysk forskergruppe fremstillet en CE-certificeret mikropumpe (MIP, Capnomed GmbH, Villigendorf, Tyskland), som muliggør laparoskopisk indgift af forstøvet kemoterapi (cisplatin, doxorubicin eller oxaliplatin) intraperitonealt. Idet kemoterapien gives i forstøvet form, optimeres den intraperitoneale distribution [7], hvilket er altafgørende, da PK ofte er diffust udbredt på den peritoneale overflade. Selve PIPAC-proceduren udføres som en almindelig laparoskopi ved et intraabdominalt tryk på 12 mmHg, hvor CO₂ insuffleres ved 37 °C. Via to abdominalporte indføres laparoskop og mikropumpe, man sikrer at mikropumpen ikke ligger klos op ad tarmene, og kemoterapien føres via en højtryksledning fra en almindelig højtryksinjektor til mikropumpen (Figur 1). Mikropumpen skaber det nødvendige tryk (op til 20 bar),

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Flere forskellige cancerformer, f.eks. ventrikel-, kolorektal-, og ovariecancer kan sprede sig som peritoneal karcinose (PK).
- ▶ Laparoskopisk intraperitoneal kemoterapi under tryk (PIPAC) er en ny metode, som synes at være effektiv ved behandling af PK.
- ▶ PIPAC kan gentages flere gange og har få bivirkninger.
- ▶ På nuværende tidspunkt tilbydes PIPAC som palliativ behandling, men igangværende studier skal afklare mulighederne for at benytte metoden i andre kliniske situationer.
- ▶ PIPAC-behandlingen gennemføres kun i protokollerede studier og må indtil videre betragtes som eksperimentel.

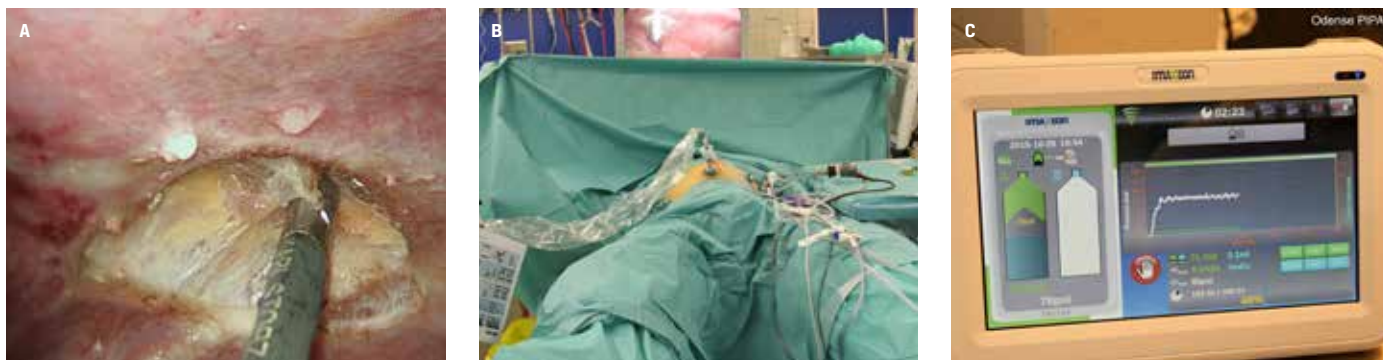
som medfører, at kemoterapien forstøves, før den indgives intraperitonealt. Kemoterapien indgives over fem minutter, hvorefter det absorberes over de næste 30 minutter. Proceduren afsluttes som et almindeligt laparoskopisk indgreb, hvor den intraabdominale CO₂ evakueres gennem to filtre til det centrale udsug. Proceduren gentages hver fjerde til sjette uge, så længe der vurderes at være effekt baseret på makroskopisk udbredning af PK, biopsisvar, almentilstand og fraværet af ekstraperitoneal udvikling i grundsygdommen. Da behandlingen er ny, er den optimale behandlingsfrekvens og -varighed ikke endeligt afklaret.

SIKKERHED

Ved PIPAC-behandlingen anvendes lavere koncentrationer af kemoterapi end den normale systemiske dosis, cisplatin 7,5 mg/m² (10% af systemisk dosis), doxorubicin 1,5 mg/m² (< 5% af systemisk dosis), oxaliplatin 92 mg/m² (70% af systemisk dosis). Det systemiske optag hen over den peritoneale overflade er minimalt, og den venøse koncentration af kemoterapi efter PIPAC-behandling er henholdsvis 1% og 5% ved sammenligning med koncentrationen efter behandling med systemisk kemoterapi eller HIPEC-behandling [8]. Fraset forbigående stigning af gammaglutamyltransferase i forbindelse med PIPAC-behandlingen er der ikke be-

 **FIGUR 1**

A. Omfanget af peritoneal karcinose hos patienten dokumenteres med video, hvorefter der tages biopsier for senere at kunne bekræfte eventuel behandlingsrespons. **B.** Opstilling i forbindelse med laparoskopisk intraperitoneal kemoterapi-proceduren. Til venstre ses højtrykspumpen, som leverer den aftalte mængde kemoterapi under tryk. Pumpen er forbundet med forstøveren (mikropumpen) som sidder i en trokar i patientens højre side. I den venstre trokar ses videokameraet. **C.** Når alt personale har forladt stuen, aktiveres og monitoreres indgiften af kemoterapi via en trådløs enhed uden for operationsstuen.



skrevet lever- eller nyrepåvirkning [8]. En af de oplagte fordele ved PIPAC er således fraværet af systemiske bivirkninger af kemoterapien.

For at sikre det optimale arbejdsmiljø anvendes flere sikkerhedsforanstaltninger. Abdomen skal være fuldstændig lufttæt, hvilket sikres ved, at CO₂-inflowet ikke overstiger 0,2 l/min. Operationsstuen er udstyret med laminar *air flow*, og injektoren er fjernstyret, således at alt personale (inklusive anæstesi-personalet) kan forlade stuen, inden kemoterapien indgives. Vha. miljøanalyse af luften i operationsstuen er det blevet bekræftet, at koncentrationen af cisplatin er under tilladte grænseværdier [9, 10], og i blodprøver af personalet foretaget efter 500 PIPAC-procedurer blev der ikke fundet nogen spor af cisplatin og doxorubicin [11]. Baseret på disse målinger betragtes PIPAC-proceduren som et arbejdsmiljø-mæssigt sikkert indgreb.

MULIGE INDIKATIONER

Den første PIPAC-procedure hos mennesker blev udført i 2011, og der er dermed tale om en helt ny behandlingsform, hvor evidensen fortsat er sparsom. De første studier, hvor selve proceduren og sikkerheden beskrives, er præget af heterogene patientgrupper [7, 10, 12, 13], mens man i nyere studier særligt fokuserer på behandling af PK fra ventrikel- [14], ovarie- [15-17] og kolorektalcancer [18, 19], men principielt kan PIPAC anvendes ved alle cancersygdomme, hvor peritoneum er involveret. Da PIPAC er en palliativ behandling, hvor selve kirurgien begrænser sig til at skabe adgang til abdomen, er udbredte karcinoseforandringer ingen kontraindikation for behandling. Således kan PIPAC gennemføres trods et højt peritonealt carcinose index (PCI) [20], som er et værktøj, der beskriver den makroskopiske udbredelse af PK. Baseret på de foreliggende erfa-

ringer er manglende adgang til frit peritoneum den hyppigste årsag til, at PIPAC ikke kan gennemføres. Dette ses oftest ved tidligere (multi-)opererede patienter og forekommer hos 15% af patienterne i de publicerede studier.

VENTRIKELCANCER

I det eneste publicerede materiale fik 25 patienter foretaget i alt 60 PIPAC-procedurer [21]. Ekstraperitoneal spredning var eksklusionskriterium. En patient blev ekskluderet, da man ikke kunne skabe adgang til abdomen, 19 (79%) af de behandlede patienter havde tidligere fået palliativ kemoterapi, 11 af disse som tredje- eller fjerdelinjebehandling. Otte patienter fortsatte systemisk kemoterapi under PIPAC-behandlingen. Sytten patienter fik gentagne procedurer, og blandt disse opnåede seks patienter komplet histologisk respons. Medianoverlevelsen var 15,4 måneder.

Der findes ikke præcise overlevelsesdata for denne selekterede patientgruppe, som allerede har gennemgået flere linjer kemoterapi, men sammenlignet med en medianoverlevelse på 3,1 måneder i EVOCAPE-studiet [1] for patienter med PK fra ventrikelcancer, og en medianoverlevelse på 4-5 måneder hos patienter, der progredierer på førstelinjebehandling [22], er resultaterne interessante.

KOLOREKTALCANCER

I en retrospektiv opgørelse fik 17 patienter med nonresektabel og kemoresistent PK i alt foretaget 48 PIPAC-procedurer [18]. Elleve (65%) patienter fortsatte med systemisk kemoterapi under PIPAC-behandlingen. Fire patienter oplevede svære bivirkninger. Syv patienter opnåede komplet histologisk regression, og to patienter gennemgik efterfølgende CRS + HIPEC. Medianoverle-

velsen var 15,7 måneder efter første PIPAC-behandling. Sammenholdt med den lave bivirkningsprofil er PIPAC-behandlingen et alternativ, der bør undersøges i prospektive studier.

OVARIECANCER

Der foreligger to studier med patienter med PK fra ovariecancer. I et studie med 21 patienter med platinresistent PK blev der gennemført 34 PIPAC-behandlinger [15]. Tre patienter blev ekskluderet på grund af manglende laparoskopisk adgang. Otte patienter blev behandlet med en kombination af cytoreduktiv kirurgi og PIPAC, hvor PIPAC enten blev givet peroperativt eller inden for ti dage efter operationen. Hos seks ud af otte patienter, som fik gentagne PIPAC-behandlinger, fandt man histologisk regression i de peritoneale biopsier, mens den gennemsnitlige overlevelse var 14,5 måneder. Overlevelsen var længst i den subgruppe, der gennemgik cytoreduktiv kirurgi. Trods den længere overlevelse frarådede forfatterne at kombinere cytoreduktiv kirurgi og PIPAC, da tre patienter havde alvorlige følger af behandlingen: en tyndtarmsperforation, en enterokutan fistel og en rektovaginal fistel. Hos de øvrige patienter var behandlingen veltiltalt fraset forbigående feber og mavesmerter. Den samlede konklusion af studiet var, at PIPAC er muligt hos denne patientgruppe, og at der syntes at være en effekt, som bør undersøges nærmere.

I et opfølgende fase 2-studie inkluderedes 64 patienter med platinresistent PK [17]. Man fandt klinisk og histologisk respons hos ca. 60% af studiepopulationen. PIPAC-behandlingen var veltiltalt med kun få alvorlige bivirkninger. Overlevelsen i *intention to treat*-gruppen var gennemsnitlig 11 måneder, mens den i *per protocol*-gruppen var 13 måneder. I løbet af studieperioden bedredes livskvaliteten, baseret på EORTC QLQ-30, på alle parametre fraset dyspnø og smerter.

Også her er det i fraværet af randomiserede studier vanskeligt at vurdere ovenstående resultater. I AURELIA-studiet [23] fandt man sammenlignelig overlevelse ved kombination af bevacizumab og systemisk kemoterapi til patienter med platinresistent recidiv, men studiepopulationen er ikke nærmere beskrevet vedrørende PK-status. Tværtimod er et af eksklusionskriterierne i AURELIA-studiet, at patienterne ikke må have subklinisk tyndtarmsobstruktion, som man ofte ser ved PK.

LIVSKVALITET

Patienter med dissemineret sygdom oplever ofte faldende livskvalitet i den sidste fase af livet [24]. I et retrospektivt livskvalitetsstudie fandt man, at patienter, der fik PIPAC-behandling, stabiliseredes både i symptom- og funktionsscore i den tid, de fik behandlingen [19], mens man i et senere studie af patienter med PK

fra ovariecancer rapporterede om forbedret livskvalitet under PIPAC-behandling [17].

RESPONSEVALUERING

I forbindelse med PIPAC-behandlingen gennemføres en standardlaparoskopi, hvor eventuel ascites suges bort, og PCI-score dokumenteres. Peritoneum parietale frem mod bugvæggen biopteres med henblik på histologisk vurdering af behandlingseffekten. Da der ikke findes validerede metoder til vurdering af behandlingsrespons ved gentagne peritoneale biopsier, anvendes indtil videre Tumor Regression Grade-analysen, som kendes fra histologiske analyser af levermetastaser [25], hvor graden af fibrose frem for aktive cancerceller vurderes. Billeddiagnostisk er PK svær at kvantificere, men der gennemføres en standard-CT af thorax og abdomen hver tredje måned for at vurdere kræftsygdommens udbredelse.

KONKLUSION

PIPAC er en ny behandling af PK. Indtil videre udføres den udelukkende som protokollert, eksperimentel behandling på ét center i Danmark. PIPAC kan overvejes, når der ikke er mulighed for kurativt intenderet resektion, og patienten ikke responderer på standardkemoterapi, mens behandlingsvinduet lukker igen, hvis der udvikles fulminant ileus hos patienten. Hos patienter med udbredt ekstraperitoneal disseminering tyder den nuværende evidens på, at PIPAC, som er en lokal behandling af peritoneum, ikke hjælper. Den foreliggende evidens er baseret på mindre fase 1- og fase 2-studier samt retrospektive opgørelser, og fraset selve overlevelsen er der endnu ikke udviklet en god metode til responsevaluering, og PIPAC bør kun tilbydes som led i protokollerede studier. Den nuværende forskning udgår hovedsageligt fra det center [7, 12, 14, 18], hvor man har udviklet behandlingen, hvorfor der er behov for validering af behandlingen på andre centre. Nuværende potentielle indikationer er beskrevet ovenfor, men såfremt ovenstående resultater kan bekræftes, bør det fremover også vurderes, om PIPAC-behandlingen kan bruges i andre sammenhænge, f.eks. som led i den neoadjuverende behandling hos patienter med pancreas-, ventrikel-, kolorektal- eller ovariecancer.

Baseret på de foreliggende data kan man ikke udelukke, at PIPAC-behandlingen kan blive et relevant behandlingstilbud til patienter med PK. Inden der planlægges større kliniske studier, ønsker vi at validere patient- og personalesikkerheden i forbindelse med PIPAC-behandlingen. På det grundlag har vi i tæt samarbejde med eksperter fra det tyske PIPAC-center gennemført de første PIPAC-behandlinger i Danmark under rammerne af et åbent gennemførlighedsstudie, beskrevet på www.clinicaltrials.gov (NCT02320448), hvor in- og eksklusionskriterier fremgår.

SUMMARY

Martin Graversen, Per Pfeiffer & Michael Bau Mortensen:

Treatment of peritoneal carcinomatosis with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy

Ugeskr Læger 2016;178:V11050928

Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) is a new treatment option in patients with peritoneal carcinomatosis (PC). PIPAC has proven efficacious in the treatment of PC from ovarian, colon and gastric cancer. PIPAC has a favourable profile regarding safety for patients and occupational health aspects. This study reviews the current evidence of PIPAC as a step towards implementation and evaluation in Denmark.

KORRESPONDANCE: Martin Graversen. E-mail: martin.graversen@rsyd.dk

ANTAGET: 12. april 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 23. maj 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

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. Markman M. Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: rationale and results. *Lancet Oncol* 2003;4:277-83.
3. Minchinton AI, Tannock IF. Drug penetration in solid tumours. *Nat Rev Cancer* 2006;6:583-92.
4. Losa F, Barrios P, Salazar R et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal origin. *Clin Transl Oncol* 2014;16:128-40.
5. Flessner MF. The transport barrier in intraperitoneal therapy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F433-442.
6. Jacquet P, Stuart OA, Chang D et al. Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. *Anticancer Drugs* 1996;7:596-603.
7. Solass W, Hetzel A, Nadiradze G et al. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *Surg Endosc* 2012;26:1849-55.
8. Blanco A, Giger-Pabst U, Solass W et al. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Ann Surg Oncol* 2013;20:2311-6.
9. Oyais A, Solass W, Zieren J et al. Occupational health aspects of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): confirmation of harmlessness. *Zentralbl Chir* 4. feb 2014 (e-pub ahead of print).
10. Solass W, Giger-Pabst U, Zieren J et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3504-11.
11. Reymond MA, Solass W. PIPAC: pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy – cancer under pressure. *Walter de Gruyter*, 2014.
12. Solass W, Kerb R, Mürdter T et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol* 2014;21:553-9.
13. Solass W, Herbette A, Schwarz T et al. Therapeutic approach of human peritoneal carcinomatosis with Dbait in combination with capnoperitoneum: proof of concept. *Surg Endosc* 2012;26:847-52.
14. Nadiradze G, Giger-Pabst U, Zieren J et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with low-dose cisplatin and doxorubicin in gastric peritoneal metastasis. *J Gastrointest Surg* 2016;20:367-73.
15. Tempfer CB, Celik I, Solass W et al. Activity of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in women with recurrent, platinum-resistant ovarian cancer: preliminary clinical experience. *Gynecol Oncol* 2014;132:307-11.
16. Giger-Pabst U, Solass W, Buerkle B et al. Low-dose pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as an alternative therapy for ovarian cancer in an octogenarian patient. *Anticancer Res* 2015;35:2309-14.
17. Tempfer CB, Winnekendonk G, Solass W et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in women with recurrent ovarian cancer: a phase 2 study. *Gynecol Oncol* 2015;137:223-8.
18. Demtroder C, Solass W, Zieren J et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with oxaliplatin in colorectal peritoneal metastasis. *Colorectal Dis* 2016;18:364-71.
19. Odendahl K, Solass W, Demtroder C et al. Quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1379-85.
20. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998;14:254-61.
21. Nadiradze G, Solass W, Strumberg D et al. First clinical experience with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in patients with gastric cancer and end-stage peritoneal carcinomatosis. *J Gastrointest Surg* 2015 (i trykken).
22. Kim HS, Kim HJ, Kim SY et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2013;24:2850-4.
23. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1302-8.
24. Jordhoy MS, Fayers P, Loge JH et al. Quality of life in advanced cancer patients: the impact of sociodemographic and medical characteristics. *Br J Cancer* 2001;85:1478-85.
25. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol* 2007;18:299-304.