

# Hyperterm intraperitoneal kemoterapi ved den primære operation for gastrointestinal cancer

Thea Helene Degett<sup>1</sup>, Hans-Christian Pommergaard<sup>2</sup> & Ismail Gögenur<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Center for Surgical Science, Sjællands Universitetshospital, Køge

2) Gastroenheden, Kirurgisk Sektion, Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger  
2017;179:V06160454

Hvert år får mere end 5.000 danskere konstateret kræft i colon eller rectum. Hos en ud af fem af disse patienter debuterer sygdommen i form af fjerne metastaser [1]. Efter kirurgi med kurativt sigte får op til 20% recidiv af sygdommen enten lokalt eller i form af fjerne metastaser [2].

Cytoreduktiv kirurgi (CRS) efterfulgt af hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) tilbydes i dag til selekterede patienter med metastaser til bughinden (peritoneal karcinose). CRS består af makroskopisk fjernelse af al tumorvæv fra bughinden og af karcinose-elementer på organer. Behandling med CRS og HIPEC har over de seneste ti år forbedret overlevelsen markant for patienter med peritoneal karcinose [3-5]. Der findes nye studier, hvis resultater indikerer, at HIPEC kan have en plads som forebyggende behandling af peritoneal karcinose i relation til den primære operation hos patienter uden peritoneal karcinose [6].

Denne statusartikel har til formål at præsentere studier, hvor HIPEC uden forudgående CRS anvendes til forebyggelse af peritoneal karcinose hos patienter med gastrointestinale tumorer. Specielt fokus er der på studier, hvor man undersøger, om denne behandling bedrer overlevelse og recidivrisiko.

## HYPERTERM INTRAPERITONEAL KEMOTERAPI-METODEN

Der findes i dag to metoder til udførelse af HIPEC til behandling af peritoneal karcinose [7]. Den ene er en åben teknik (Figur 1). Efter CRS anlægges der oftest to indløbskatetre og tre udløbskatetre gennem bugvæggen til cirkulation af kemoterapeutika. Abdomen åbnes, og sårkanten fikses herefter på et stativ. Den

åbne bughule dækkes med et stykke plastik med en lomme, som giver kirurgen adgang til bughulen og mulighed for at sikre udløb i katetre. Kemoterapeutikummet opvarmes eksternt, så der opnås en intraabdominal temperatur på 41-43 °C. Perfusionen af kemoterapeutikummet varer 30-90 min og afhænger af det anvendte kemoterapeutikum samt temperaturen [7, 8].

Ved den lukkede teknik placeres 1-2 indløbskatetre og to udløbskatetre intraabdominalt efter CRS. Herefter lukkes abdomen med midlertidig sutur, og opvarmet kemoterapeutikum løber gennem bughulen med et flow på 1-1,5 l/min i 30-90 minutter. Kemoterapeutikummet fordeles ved eksternt, manuelt tryk på abdomen (Figur 2) [7, 8].

Opvarmning af visse former for kemoterapeutikum giver en synergistisk effekt. Den høje temperatur potentiiserer den cytotoxiske effekt af f.eks. oxaliplatin med op til 180% og øger vævets permeabilitet for kemoterapeutikum [9, 10]. HIPEC har den fordel, at kemoterapeutikummet virker meget lokalt, hvilket muliggør, at man kan anvende høje intraperitoneale koncentrationer uden en markant stigning i plasmakoncentrationen og med minimal systemisk, toksisk effekt [11, 12]. I et studie har man påvist, at koncentrationen af oxaliplatin givet med HIPEC var ti gange højere i væv med direkte kontakt med opløsningen end i det underliggende, raske muskeltvæv. Samtidig var koncentrationen af oxaliplatin i plasma 25 gange lavere end koncentrationen i peritoneum [11].

## ANVENDELSE AF HYPERTERM INTRAPERITONEAL KEMOTERAPI I DAG

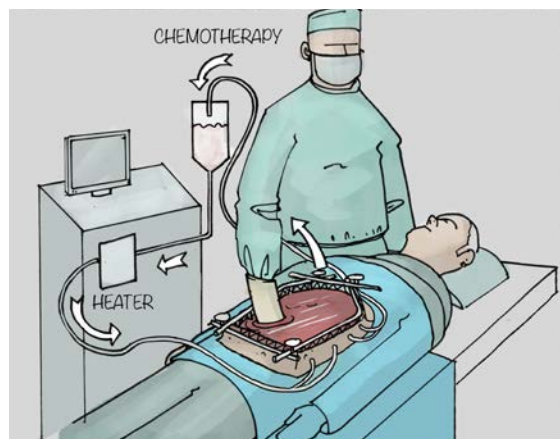
I Danmark er CRS og HIPEC centraliseret til ét center på Kirurgisk Afdeling på Aarhus Universitetshospital. Centeret er på niveau med internationale centre og har sammenlignelig femårsoverlevelse og morbiditet for indgrebet [13, 14]. Som udgangspunkt tilbydes behandlingen ikke til patienter med en fysiologisk alder over 75 år, betydelig komorbiditet (American Society of Anesthesiologists (ASA) > 2), spredning uden for peritoneum samt invasiv vækst af tumor til visse områder og organer [15]. HIPEC kan desuden kun tilbydes, når alt tumorvæv skønnes at kunne fjernes makroskopisk ved CRS [15].

## HOVEDBUDSKABER

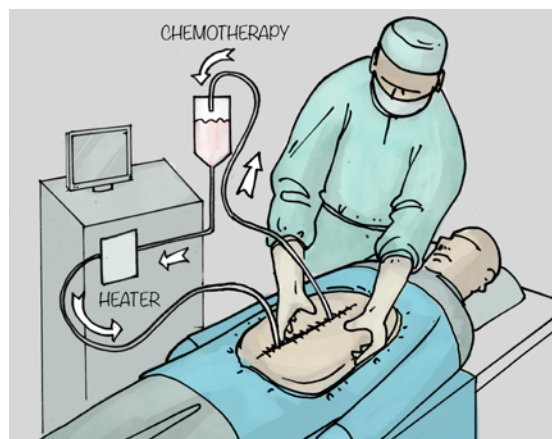
- ▶ Patienter, der undergår radikal kirurgi for kolorektal cancer, har op til 20% risiko for recidiv.
- ▶ Hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) bruges i dag til behandling af peritoneal karcinose, der er udgået fra bl.a. kolorektal cancer.
- ▶ Studier om HIPEC til patienter, som er opereret for kolorektal cancer og ventrikeltumor med gennemvækst af tumor, har vist forbedret overlevelse, nedsat recidiv og ingen øget morbiditet.

 **FIGUR 1**

Hyperterm intraperitoneal kemoterapi med åben teknik.  
Illustration: Gustav Pontoppidan.


 **FIGUR 2**

Hyperterm intraperitoneal kemoterapi med lukket teknik.  
Illustration: Gustav Pontoppidan.



CRS efterfulgt af HIPEC har givet patienter med peritoneal karcinose en markant bedre overlevelse i de seneste ti år [3-5]. Overlevelsen efter CRS efterfulgt af HIPEC ved kolorektal cancer-kirurgi afhænger af, om cytoreduktionen er komplet, og i hvor mange områder i bughulen der findes karcinose [16]. Der er lavet ét randomiseret, kontrolleret forsøg, hvor man sammenlignede CRS og HIPEC med standardbehandling ved peritoneal karcinose udgået fra kolorektal cancer [3]. Efter en medianopfølgning på 94 mdr. var den sygdomsspecifikke medianoverlevelse 12,6 mdr. for patienter, der fik intravenøs (i.v.) kemoterapeutika med 5-fluorouracil og leucovorin, enten alene eller kombineret med palliativ kirurgi, mod 22,2 mdr. for patienter, der fik CRS og HIPEC ( $p = 0,028$ ) [3]. Der er ikke lavet studier, hvor man har sammenlignet nyere i.v. kemoterapeutika med CRC og HIPEC.

Behandling med CRS og HIPEC til selekterede patienter er forbundet med risiko for en række postoperative komplikationer [14]. De hyppigste er respiratoriske komplikationer, postoperativ blødning og septisk shock, som er forbundet med behandlingen, og de forekommer hos 15-17% af patienterne [14]. Den overordnede mortalitetsrate for patienter, som er opereret med CRS og HIPEC, er 2%, hvilket er sammenligneligt med den postoperative mortalitet efter elektiv kolorektal cancer-kirurgi [1].

#### **HYPERTERM INTRAPERITONEAL KEMOTERAPI SOM FOREBYGGENDE BEHANDLING AF PERITONEAL KARCINOSE VED KOLOREKTAL CANCER**

HIPEC i forbindelse med kurativ kolorektal cancer-kirurgi kan muligvis forbedre overlevelsen hos højrisikopatienter og nedsætte risikoen for recidiv med peritoneal karcinose [6]. Metoden er gennemførlig og tåles i

forbindelse med primær kirurgi af coloncancer. Dog mangler der randomiserede, kontrollerede studier (RCT), for at man endeligt kan fastslå effekten [6]. Dette konkluderes i et systematisk review fra 2014, hvor man har gennemgået litteraturen om intraperitoneal kemoterapi efter kolorektal cancer-kirurgi hos patienter uden peritoneal karcinose [6]. I reviewet præsenteres to nonrandomiserede, komparative studier, hvor man har sammenlignet en gruppe, der fik HIPEC under den primære operation, med en kontrolgruppe. I det første studie blev HIPEC givet intraoperativt med lukket teknik og samtidig med i.v. kemoterapeutikum til 25 patienter med patologisk verificeret T3- eller T4-coloncancer [17]. Patologerne evaluerede T-stadiet under operationen, mens kirurgen anlagde den primære anastomose. Kontrolgruppen fik kirurgisk resektion uden HIPEC i samme periode og blev opereret af et andet kirurgisk team på samme afdeling. En senere opgørelse over langtidsoverlevelsen viste, at både den sygdomsfri og den generelle overlevelse var signifikant bedre hos de patienter, som var blevet behandlet med HIPEC, end hos kontrolgruppen; (hhv.  $p < 0,05$  og  $p < 0,04$ ), med en medianoverlevelse på 59,5 mdr. for interventionsgruppen og 52,9 mdr. for kontrolgruppen [17]. Recidiv med peritoneal karcinose og lokalrecidiv forekom hos 4% af de patienter, som var blevet behandlet med HIPEC, og hos 28% i kontrolgruppen, også her var der en signifikant forskel ( $p < 0,03$ ) [17]. Der var ikke flere postoperative komplikationer i interventionsgruppen end i kontrolgruppen. I det andet komparative studie blev 40 patienter med T3-/T4-kolorektal cancer behandlet med HIPEC med åben teknik [18]. I den historiske kontrolgruppe var der 67 patienter, som blev behandlet dagligt med ikkeopvarmet intraperitoneal kemoterapi (IPEC) gennem et kateter i

fem dage postoperativt. Treårsoverlevelse var 100% hos de patienter, der fik HIPEC, versus 69% hos kontrolpersonerne, med en signifikant forskel mellem de to grupper [18]. Komplikationsraten var højest i kontrolgruppen med 22% versus 15% hos de patienter, der fik HIPEC ( $p = 0,05$ ). I det systematiske review gennemgik man også litteraturen om IPEC i det postoperative forløb efter kurativ kolorektal cancer hos højrisikopatienter. Fem komparative IPEC-studier blev inkluderet i reviewet. Kun ét af studierne – med 25 cases, som fik IPEC under operationen – viste signifikant bedre overlevelse end ved behandling med i.v. kemoterapeutika [6].

Et randomiseret, kontrolleret studie med planlagt inklusion af 176 patienter blev startet i Holland i marts 2015 [19]. I studiet randomiserer man patienter med T4-tumorer eller perforation til enten standardbehandling eller HIPEC i forbindelse med primær kirurgi eller senest ti dage efter, hvis patienten ikke havde oplagt T4 før operationen. Der er endnu ikke kommet resultater fra studiet, som forventes at være afsluttet i 2022 [19].

#### **HYPERTERM INTRAPERITONEAL KEMOTERAPI SOM FOREBYGGENDE BEHANDLING AF PERITONEAL KARCINOSE VED VENTRIKELCANCER**

Recidiv efter kurativ resektion af ventrikelcancer ses hos op mod 30%, hyppigt hos patienter med peritoneal karcinose og/eller lokalrecidiv [20]. En metaanalyse har vist, at HIPEC giver en signifikant bedre overlevelse end kirurgi alene efter kurativ kirurgi hos patienter med ventrikelcancer og tumorgennemvækst af serosa uden peritoneal karcinose [21]. Den relative risiko var 0,73 (95% konfidens-interval: 0,64-0,83) ved HIPEC givet i forbindelse med den primære operation sammenlignet med kirurgi alene [21]. I metaanalysen indgik ti RCT'er fra Japan og Kina udgivet fra 1988 til 2009. I fire studier fik begge grupper adjuverende kemoterapi, som ikke ændrede den bedrede overlevelses-effekt af HIPEC. I ingen af studierne gav man dog neoadjuverende kemoterapi. I en anden metaanalyse fandt man ligeledes en signifikant bedre overlevelse ved HIPEC, men ikke ved IPEC, efter primær operation af avanceret ventrikelcancer uden peritoneal karcinose [22].

I et fransk multicenter-RCT undersøger man i øjeblikket, om man ved anvendelse af HIPEC kan forbedre overlevelsen efter den primære operation af avanceret ventrikelcancer [23]. I studiet gives en mere moderne onkologisk behandling end i de tidligere RCT med neoadjuverende behandling.

#### **DISKUSSION**

Efter kurativ kirurgi af kolorektal cancer får op imod 20% af patienterne tilbagefald enten lokalt eller i form af metastaser [2]. Den nuværende litteratur på områ-

det viser, at man ved anvendelse af HIPEC i tilslutning til kurativ resektion af kolorektal cancer muligvis kan forlænge overlevelsen og nedsætte recidivraten, og at der er en acceptabel procedurerelateret morbiditet og mortalitet forbundet med HIPEC. Ligeledes er HIPEC i en metaanalyse med ti RCT påvist at medføre en forbedret overlevelse i forbindelse med kurativ resektion af ventrikelcancer. IPEC er ikke påvist at have effekt på overlevelsen ved hverken ventrikelcancer eller kolorektal cancer.

HIPEC virker lokalt og reducerer antallet af frie tumorceller i peritoneum [24]. Tumorceller kan spildes i peritoneum i forbindelse med kirurgi eller stamme fra primærtumoren ved gennemvækst af serosa. Ved at reducere frie tumorceller menes HIPEC at kunne hindre lokalrecidiv, da frie tumorceller i peritoneum giver en signifikant øget risiko for recidiv generelt samt peritoneal karcinose og er prædiktive for en reduceret overlevelse [25-27]. Eksperter har fremsat en teori om, at tumorceller i peritoneum er langt mere potente som forstadier til metastaser end frie tumorceller i blodbanen [12, 28], og HIPEC vil potentielt kunne forhindre disse forstadier.

Risikoen for recidiv af kolorektal cancer med peritoneal karcinose er påvist at være højere blandt patienter med frie tumorceller i peritoneal *lavage-væske* [25], tumorer lokaliseret til højre colon, tumorer med lav differentieringsniveau, højt T-stadie, mange lymfeknude-metastaser, perforation af primær tumor [27] samt ved akut præsentation af primær cancer med obstruktion eller blødning [29, 30]. Patienter med en eller flere af disse risikofaktorer kunne potentielt have gavn af HIPEC til forebyggelse af recidiv med peritoneal karcinose, som udgår fra kolorektal cancer eller ventrikelcancer. Ved CRS og efterfølgende HIPEC til selekterede patienter med peritoneal karcinose findes samme 30-dagesmortalitet som ved elektiv kolorektal cancerkirurgi [14]. Således må forebyggende behandling med HIPEC forventes at være forsvarlig til en patientgruppe med særlig høj risiko for recidiv. Den store udfordring ligger i at identificere højrisikopatienterne. Det må forventes, at anvendelsen af molekylærbiologiske markører vil kunne bidrage til dette i fremtiden.

Anvendelse af HIPEC ved den primære operation kan muligvis forbedre prognosen hos patienter med lokal avanceret kolorektal cancer. Den nuværende evidens på området er fortsat ikke tilstrækkelig til, at man kan anbefale HIPEC til primær kirurgi, idet der mangler randomiserede, kontrollerede studier. Igangværende randomiserede studier må endeligt vise, om behandlingen har en plads i fremtiden. For ventrikelcancer har man i en metaanalyse, baseret på randomiserede kontrollerede studier, påvist en forbedret overlevelse hos patienter, som havde cancer i avanceret stadie og fik HIPEC under den primære operation. HIPEC anvendes

ikke på nuværende tidspunkt til forebyggelse af ventrikelcancer i Danmark.

## SUMMARY

Thea Helene Degett, Hans-Christian Pommergaard & Ismail Gögenur:

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy at the primary gastrointestinal cancer operation

Ugeskr Læger 2017;179:Vo6160454

Up to 20% of the patients who undergo radical surgery for colorectal cancer experience recurrence. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery have shown to be effective treatment of peritoneal carcinomatosis. HIPEC administered at the primary operation in high-risk patients may also be effective in preventing peritoneal carcinomatosis and improve survival in patients with advanced gastrointestinal cancer.

**KORRESPONDANCE:** Thea Helene Degett. E-mail: theadeggett@gmail.com

**ANTAGET:** 18. januar 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 20. marts 2017

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

## LITTERATUR

- Landsdækkende database for kræft i tyk- og endetarmen (DCCG). Årsrapport 2014. www.dccg.dk (12. jan 2017).
- Di B, Li Y, Wei K et al. Laparoscopic versus open surgery for colon cancer: a meta-analysis of 5-year follow-up outcomes. *Surg Oncol* 2013; 22:e39-e43.
- 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; 15:2426-32.
- Cao C, Yan TD, Black D et al. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:2152-65.
- Elias D, Gilly F, Boutitie F et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010; 28:63-8.
- Sloothaak DA, Mirck B, Punt CJ et al. Intraperitoneal chemotherapy as adjuvant treatment to prevent peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer origin: a systematic review. *Br J Cancer* 2014; 111:1112-21.
- Esquivel J. Technology of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the United States, Europe, China, Japan, and Korea. *Cancer J* 2009; 15:249-54.
- Kusamura S, Dominique E, Baratti D et al. Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2008; 98:247-52.
- Rietbroek RC, van de Vaart PJ, Haveman J et al. Hyperthermia enhances the cytotoxicity and platinum-DNA adduct formation of lobbaplatin and oxaliplatin in cultured SW 1573 cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997; 123:6-12.
- Dahl O. Interaction of hyperthermia and chemotherapy. *Recent Results Cancer Res* 1988; 107:157-69.
- Elias D, Raynard B, Bonnay M et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin alone and in combination with intraperitoneal irinotecan: pharmacologic studies. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:607-13.
- Sugarbaker PH. Laboratory and clinical basis for hyperthermia as a component of intracavitary chemotherapy. *Int J Hyperthermia* 2007; 23:431-42.
- Iversen LH, Rasmussen PC, Hagemann-Madsen R et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: the Danish experience. *Colorectal Dis* 2013; 15:e365-e372.
- Jafari MD, Halabi WJ, Stamos MJ et al. Surgical outcomes of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: analysis of the american college of surgeons national surgical quality improvement program. *JAMA Surg* 2014; 149:170-5.
- DCCG-retningslinjer. [http://dccg.dk/retningslinjer/2012\\_hipec\\_juni2013.pdf](http://dccg.dk/retningslinjer/2012_hipec_juni2013.pdf) (12. jan 2017).
- Verwaal VJ, van 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.
- Sammartino P, Sibio S, Biacchi D et al. Long-term results after proactive management for locoregional control in patients with colonic cancer at high risk of peritoneal metastases. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 1081-9.
- Tentes AA, Spiliotis ID, Korakianitis OS et al. Adjuvant perioperative intraperitoneal chemotherapy in locally advanced colorectal carcinoma: preliminary results. *ISRN Surg* 2011; 2011:529876.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02231086?term=NCT02231086&rank=1> (12. jan 2017).
- Spolverato G, Ejaz A, Kim Y et al. Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gastric cancer: a United States multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg* 2014; 219:664-75.
- Sun J, Song Y, Wang Z et al. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2012; 12:526.
- 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; 14:2702-13.
- Glehen O, Passot G, Villeneuve L et al. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer* 2014; 14:183.
- Fujimoto S, Takahashi M, Endoh F et al. A clinical pilot study combining surgery with intraoperative pelvic hyperthermochemotherapy to prevent the local recurrence of rectal cancer. *Ann Surg* 1991; 213:43-7.
- Bosanquet DC, Harris DA, Evans MD et al. Systematic review and meta-analysis of intraoperative peritoneal lavage for colorectal cancer staging. *Br J Surg* 2013; 100:853-62.
- Lloyd JM, McIver CM, Stephenson SA et al. Identification of early-stage colorectal cancer patients at risk of relapse post-resection by immunobead reverse transcription-PCR analysis of peritoneal lavage fluid for malignant cells. *Clin Cancer Res* 2006; 12:417-23.
- Honore C, Goere D, Souadka A et al. Definition of patients presenting a high risk of developing peritoneal carcinomatosis after curative surgery for colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:183-92.
- Detroz B, Laurent S, Honore P et al. Rationale for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment or prevention of peritoneal carcinomatosis. *Acta Chir Belg* 2004; 104:377-83.
- Kobayashi H, Kotake K, Sugihara K. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in patients with colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2013; 18:411-7.
- Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery* 2000; 127:370-6.