

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V09210707

# Behandling af peritoneale metastaser fra kolorektal cancer

Jesper Clausen Nielsen & Victor Jilbert Verwaal

Kirurgisk Afdeling, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg

Ugeskr Læger 2022;184:V09210707

### HOVEDBUDSKABER

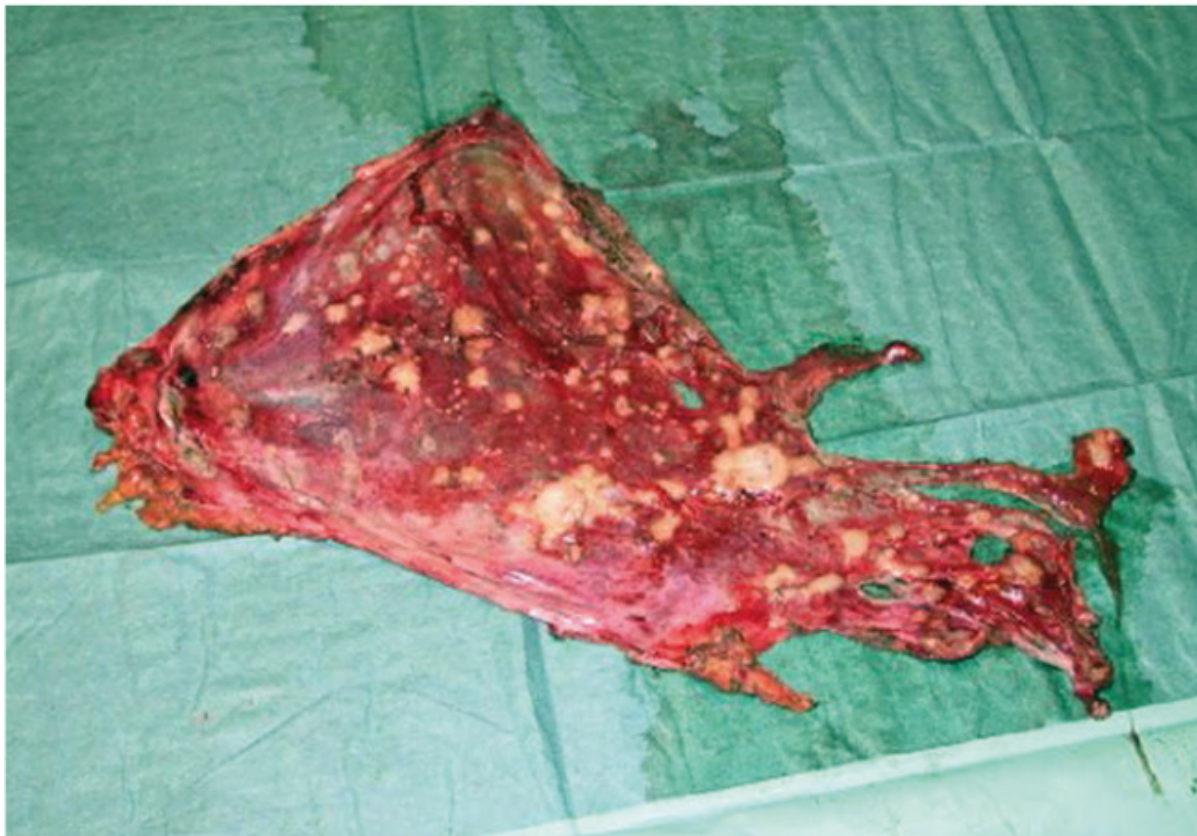
- 10% af patienter med kolorektal kræft får peritoneale metastaser.
- Cytoreduktiv kirurgi, hvor bughulen skylles med varm kemoterapi, kan give lang tids overlevelse.
- Cytoreduktiv kirurgi med kemoterapi kan give de samme resultater, men er ikke undersøgt tilstrækkeligt.

I Danmark får omkring 4.000 patienter hvert år kolorektal cancer. Blandt disse patienter vil 10% have metastaser til peritoneum enten omkring diagnosetidspunktet som synkrone metastaser eller senere i forløbet af deres sygdom som metakrone metastaser [1]. Et eksempel på peritoneum med metastaser ses i **Figur 1**.

I et nyligt publiceret dansk registerstudie viste man, at omkring 4% af alle patienter med kolorektal kræft har peritoneale metastaser på diagnosetidspunktet [2], og 2,2% af alle primært opererede vil få peritoneale metastaser inden for fem år [3]. Indtil 2005 var standardbehandlingen af patienterne enkel. Patienterne fik enten systemisk kemoterapi eller best supportive care. Efter 2005 kom der en ny kirurgisk behandling, og denne behandling indebærer blandt andet fjernelse af primær tumor sammen med evt. tilstødende organer, der måtte være indvækst i, en såkaldt en bloc-resektion, sammen med peritoneum med metastaser. I denne operation fjernes også omentet, ligamentum falciforme og ovarier. Det samlede indgreb kaldes for cytoreduktiv kirurgi. Efter den cytoreduktive kirurgi bliver bughulen skyllet med varm kemoterapi (HIPEC). Introduktionen af denne behandling kom efter en publikation, der dokumenterede en bedre overlevelse end ved systemisk kemoterapi [4].

Efter 2006 skiftede behandlingen i Danmark til denne kirurgiske behandling [5], og de første danske resultater blev publiceret i 2013 [6]. I et nyt randomiseret studie fra 2021 blev det vist, at kirurgi alene giver en lige så god overlevelse som kirurgi kombineret med HIPEC [7]. Med resultaterne fra dette studie er der nu fire behandlingsmuligheder for peritoneale metastaser med hver deres fordele og ulemper. Denne artikel giver en oversigt over mekanismen bag peritoneale metastaser og behandlingsmulighederne.

**FIGUR 1** Peritoneum med metastaser.



## MEKANISMEN BAG PERITONEALE METASTASER

Når kolorektal kræft spreders, sendes der metastaser ud fra primær tumor via blod som hæmatogen spredning og lymfe som lymfogen spredning. Hæmatogen spredning sker via vena porta, og det første organ, som metastaserne møder, er leveren. Lymfogen spredning sker til ductus thoracicus, vena cava, arteria pulmonalis og slutteligt til lungeparenkymet. Selvom denne mekanisme er simpel, er der flere trin i processen. Metastaserne skal frigøre sig fra primær tumor til blod eller lymfekar og via dem nå frem til det organ, der har et passende miljø at dele sig i [8].

Mekanismen bag peritoneale metastaser tænkes at være en anden. Det antages, at der frigøres cancerceller ind i bughulen fra en tumor, der er vokset igennem tarmvæggen. Disse celler spredes med væskestrømmen i bughulen mod diaphragma og omentet, hvor væsken resorberes. Ud over bækkenet er det disse to steder, hvor peritoneale metastaser oftest findes. Efter at metastasen har fæstnet sig, begynder den at dele sig [9].

Dette forklarer dog ikke, hvorfor nogle mindre tumorer, der ikke vokser igennem tarmvæggen til bughulen, alligevel kan give peritoneale metastaser. En mulighed kunne være, at metastaserne spredes via blod eller lymfe til fedtvæv lige under peritoneum, hvor de begynder at dele sig. En mekanisme, der svarer til den, der ses ved lever- og lungemetastaser [10].

Biologisk adskiller peritoneale metastaser sig fra lever- og lungemetastase. De ses oftere fra større tumorer [11], fra tumorer i colon [12] og fra slimdannende cancere [13]. Peritoneale metastaser ses mere fra RAS-muterede

tumorer og fra tumorer, som har en speciel molekylær subtype (type IV) [14]. Der er her genetiske forandringer, som ses i mindre grad end ved levermetastaser [15].

De forskellige spredningsmekanismer af peritoneale metastaser påvirker vores tilgang til behandling af dem. Den første mekanisme er en lokoregional spredning, som formodentlig skal behandles lokoregionalt. Den anden mekanisme derimod er en systemisk spredning, som formodentlig skal behandles systemisk.

## BEHANDLINGSMULIGHEDER

### Systemisk kemoterapi

Basisbehandlingen af metastaseret kolorektal cancer er systemisk kemoterapi, og intentionen med denne behandling er palliation. Effekten af kemoterapi afhænger blandt andet af, hvilke organer metastaserne har spredt sig til. Sammenlignet med lever- og lungemetastaser er effekten af systemisk kemoterapi lavest for peritoneale metastaser [16]. Det skyldes blandt andet, at patienter med peritoneale metastaser har en lavere performancestatus end patienter med andre metastaser [16], samt den særlige biologi ved peritoneale metastaser [13].

Dette kan ses i overlevelsen for patienter med peritoneale metastaser, der behandles med kemoterapi alene. Overlevelsen er signifikant lavere for den gruppe patienter end for de patienter, der har lever- eller lungemetastaser [16]. Tilføjelse af moderne nedregulering af vækstfaktorreceptorer har heller ikke givet en forbedring af overlevelsen [17].

### Intraperitoneal kemoterapi

I et forsøg på at forbedre overlevelsen blev der i 1970'erne prøvet med intraperitoneal kemoterapi. Teorien var, at man kunne give en høj dosis kemoterapi i abdomen, uden at kroppen optog denne kemoterapi [18]. Dette foregik ved, at en slange blev lagt ind i bughulen, og igennem denne blev der indsprøjtet kemoterapi. Selvom det kan være en teoretisk fordel at give kemoterapi på samme plads som metastaserne, har dette indtil videre ikke givet bedre resultater. Der forskes fortsat på at optimere intraperitoneal kemoterapi [19]. I det sidste årti er der kommet intraperitoneal kemoterapi under højt tryk: Efter en laparoskopisk operation indsprøjtes kemoterapi ind i bughulen under tryk [20]. Denne behandling er palliativ og giver en medianoverlevelse på omkring ti måneder [21].

### Fjernelse af metastaser

Parallelt med kemoterapiudviklingen begyndte man kirurgisk at fjerne peritoneale metastaser. Med denne operation fjerner man hele peritoneum eller dele af den. Idéen til dette kom fra behandlingen af ovariecancer, hvor man har vist, at overlevelsen afhænger af mængden af tumor, der er fjernet [22]. I et retrospektivt studie er der dokumenteret en overlevelse på 34 måneder ved denne behandling, når man kombinerer med adjuverende kemoterapi [23]. Ligeledes er der i et nyligt publiceret randomiseret studie vist en overlevelse på 41 måneder, når man fjerner alle peritoneale metastaser og derefter giver kemoterapi [7].

### Cytoreduktiv kirurgi, hvor bughulen skylles med varm kemoterapi

I 1990'erne kom der en behandling, der kombinerer systemisk kemoterapi, cytoreduktiv kirurgi og HIPEC, hvorefter patienten får systemisk kemoterapi. I det første randomiserede studie sås en overlevelse, som var 22 måneder længere end ved kemoterapi alene [24]. I senere studier har man vist en endnu bedre overlevelse. Cytoreduktiv kirurgi med HIPEC er nu dokumenteret i over 1.000 publikationer [25].

Ovennævnte behandling er en kombination af flere elementer. Da behandlingen er introduceret som en pakke, har man prøvet at udskille effekten fra de forskellige elementer. Dette resulterede i et studie, i hvilket en af

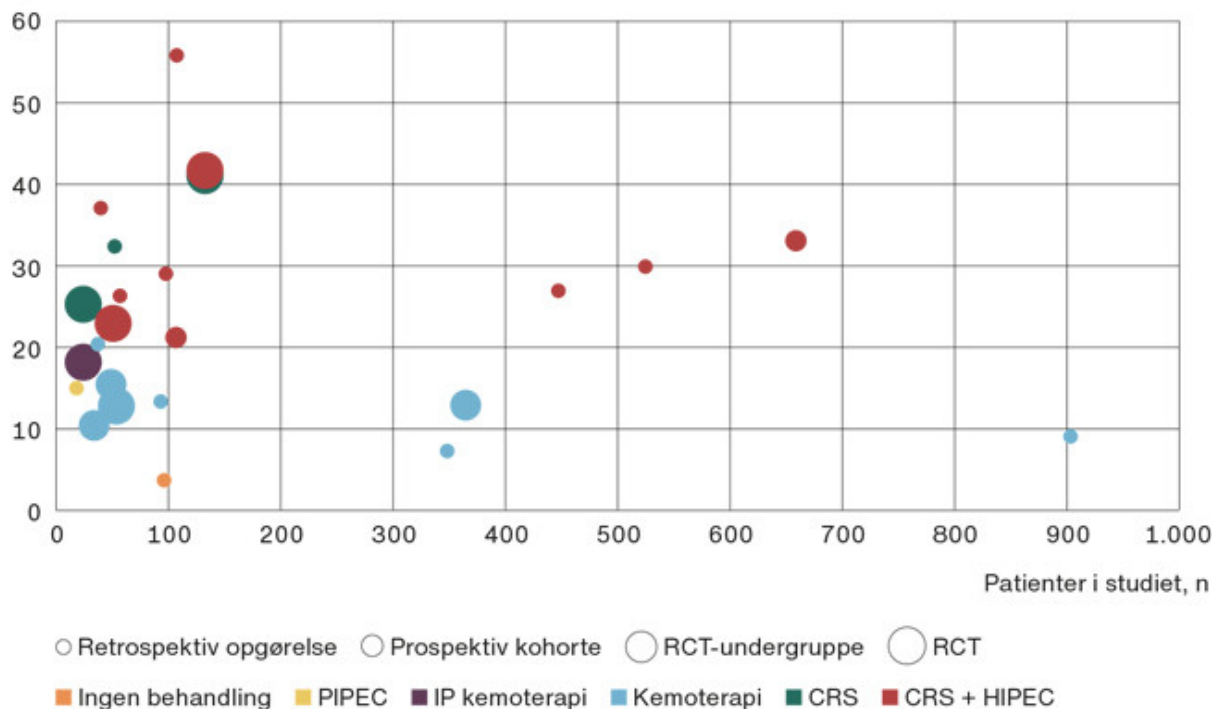
armene var behandling med cytoreduktiv kirurgi og systemisk kemoterapi, og en anden arm var behandling med cytoreduktiv kirurgi med HIPEC samt systemisk kemoterapi. Begge behandlinger viste en overlevelse på omkring 42 måneder uden signifikant forskel, men med signifikant flere komplikationer i armen med HIPEC [7].

Der er flere årsager til, at dette studie ikke umiddelbart bør resultere i en ændret behandlingsstrategi. Blandt andet er behandlingsarmen med cytoreduktiv kirurgi uden HIPEC ikke en anerkendt behandling, og cytoreduktiv kirurgi med HIPEC er bedre dokumenteret end kirurgi uden. Det tredje alternativ til behandling af peritoneale metastaser er kemoterapi alene, og det var ikke en del af studiet. Denne behandling kan heller ikke ses som standardbehandling, da peritoneale metastaser kun omfatter en mindre del (5%) af studierne om palliativ kemoterapi.

Figur 2 er en trail map over behandlingen af peritoneale metastaser, hvor de forskellige behandlinger er illustreret med medianoverlevelse, antal af patienter i studierne og størrelse af studiernes vægt.

**FIGUR 2** Trail map over behandlingen af peritoneale metastaser, hvor de forskellige farver repræsenterer de forskellige behandlinger, og størrelsen af prikkerne viser, hvad studierne har lagt vægt på.

Medianoverlevelse, mdr.



CRS = cytoreduktiv kirurgi; HIPEC = bughulen skyllet med varm kemoterapi; IP kemoterapi = kemoterapi i peritonealhulen; PIPEC = kemoterapi i bughulen under tryk; RCT = randomiseret kontrolleret studie.

## LIVSKVALITET

Ud over overlevelsen er livskvalitet vigtig for patienterne. Studier, der har sammenlignet livskvaliteten for patienter med bughindemetastase behandlet med kemoterapi mod patienter behandlet med HIPEC og kemoterapi, har vist, at livskvaliteten var nedsat i den postoperative periode for patienter med HIPEC, men derefter på samme niveau [26]. Sammenligning mellem cytoreduktion med og uden HIPEC er lavet i et

randomiseret studie i behandlingen af ovariecancer. I dette studie ses heller ikke nogen forskel i livskvaliteten mellem de to grupper [27]. Man kan konkludere, at ingen af behandlingerne giver en bedre livskvalitet end den anden, så gevinsten afhænger af overlevelsen.

## RETNINGSLINJER OG SAMMENLIGNING

Ifølge den danske retningslinje [28] er cytoreductiv kirurgi med HIPEC en intenderet kurativ behandling af peritoneale metastaser. Hvis det er muligt, anbefales det generelt, at metastaseret kolorektal kræft skal behandles med resektion og systemisk kemoterapi. Baggrunden for dette er især baseret på behandling af lever- og lungemetastaser. Man kunne overveje at bruge denne retningslinje til behandling af peritoneale metastaser. Konsekvensen ville være, at der skulle foretages cytoreduktiv kirurgi og gives systemisk kemoterapi som den anbefalede behandling. Denne behandling er faktisk denne ene arm af det ovennævnte studie, der gav medianoverlevelse på 42 måneder [7], men behandlingen er kun dokumenteret i en kontrolarm af ét randomiseret studie og i én retrospektiv serie [23]. Cytoreduktiv kirurgi med HIPEC har de samme resultater og er dokumenteret i flere randomiserede og sammenlignende studier og i en metaanalyse [29]. En international ekspertgruppe har i lyset af dette seneste studie forholdt sig til behandlingen af peritoneale metastaser. Holdningen er indtil videre, at cytoreduktiv kirurgi med HIPEC og efterfølgende systemisk kemoterapi giver den bedste overlevelse for patienter med peritoneale metastaser [30]. Dette er en kombinationsbehandling, hvor man både behandler den lokoregionale komponent og den systemiske komponent og således griber ind i de to forskellige mekanismer i udviklingen af peritoneale metastaser.

## KONKLUSION

Antallet af patienter med peritoneale metastaser i Danmark er omkring 250 om året ved diagnose af primære tumorer, og der er formentlig lige så mange patienter med recidiv. Behandlingen af peritoneale metastaser er kompleks, og den bør derfor foregå i et specialcenter med ekspertise i både sygdom og behandling.

**Korrespondance** *Jesper Clausen Nielsen*. E-mail: [jesper.clausen.nielsen2@rsyd.dk](mailto:jesper.clausen.nielsen2@rsyd.dk)

**Antaget** 15. juni 2022

**Publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)** 1. august 2022

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** *Ugeskr Læger* 2022;184:V09210707

## SUMMARY

### Summary:

#### **Treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer**

Jesper Clausen Nielsen & Victor Jilbert Verwaal

*Ugeskr Læger* 2022;184:V09210707

Ten per cent of patients with colorectal cancer will develop peritoneal metastases. These metastases are known to have a lesser response to systemic chemotherapy than liver- and lung metastases. Randomized studies have

shown that adding cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) to this treatment gives a better chance of survival. Recently, a randomized study failed to show a difference in survival between cytoreductive surgery plus HIPEC versus cytoreductive surgery alone. These facts are summarized in this review.

## REFERENCER

1. Riihimaki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep.* 2016;6:29765.
2. Ravn S, Christiansen CF, Hagemann-Madsen RH et al. The validity of registered synchronous peritoneal metastases from colorectal cancer in the Danish medical registries. *Clin Epidemiol.* 2020;12:333-343.
3. Ravn S, Heide-Jørgensen U, Christiansen CF et al. Overall risk and risk factors for metachronous peritoneal metastasis after colorectal cancer surgery: a nationwide cohort study. *BJS Open.* 2020;4(2):284-292.
4. 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(20):3737-43.
5. Iversen LH, Rasmussen PC, Laurberg S. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ugeskr Læger.* 2007;169(38):3179-3181.
6. Iversen LH, Rasmussen PC, Hagemann-Madsen R, Laurberg S. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: the Danish experience. *Colorectal Dis.* 2013, 15(7):e365-e372.
7. Quenet F, Elias D, Roca L et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):256-266.
8. Majidpoor J, Mortezaee K. Steps in metastasis: an updated review. *Med Oncol.* 2021;38(1):3.
9. Lemoine L, Sugarbaker P, Van der Speeten K. Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: role of the peritoneum. *World J Gastroenterol.* 2016;22(34):7692-707.
10. Ge W, Chen G, Fan XS. Pathway of peritoneal carcinomatosis may be hematogenous metastasis rather than peritoneal seeding. *Oncotarget.* 2017;8(25):41549-41554.
11. Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ et al. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study. *Int J Cancer.* 2011;128(11):2717-25.
12. Zihui Yong Z, Ching GTH, Ching MTC. Metastatic profile of colorectal cancer: interplay between primary tumor location and KRAS status. *J Surg Res.* 2020;246:325-334.
13. Huguen N, van de Velde CJ, de Wilt JH, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol.* 2014;25(3):651-657.
14. Ubink I, van Eden WJ, Snaebjornsson P et al. Histopathological and molecular classification of colorectal cancer and corresponding peritoneal metastases. *Br J Surg.* 2018;105(2):e204-e211.
15. Bruin SC, Klijn C, Liefers GJ et al. Specific genomic aberrations in primary colorectal cancer are associated with liver metastases. *BMC Cancer.* 2010;10:662.
16. Franko J, Shi Q, Meyers JP et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1709-1719.
17. Klaver YLB, Lemmens VEPP, Creemers GJ et al. Population-based survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal origin in the era of increasing use of palliative chemotherapy. *Ann Oncol.* 2011;22(10):2250-6.
18. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep.* 1978;62(1):1-11.
19. Yun Q, Wang SS, Xu S et al. Use of 5-fluorouracil loaded micelles and cisplatin in thermosensitive chitosan hydrogel as an efficient therapy against colorectal peritoneal carcinomatosis. *Macromol Biosci.* 2017;17(4).
20. Graversen M, Detlefsen S, Knudsen AØ et al. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for the treatment of peritoneal metastases. *Ugeskr Læger.* 2019;181(20A):V04190224.
21. 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(2):553-9.
22. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J. Med* 2018;378(3):230-240.
  23. Désolneux G, Mazière C, Vara J et al. Cytoreductive surgery of colorectal peritoneal metastases: outcomes after complete cytoreductive surgery and systemic chemotherapy only. *PLoS One*. 2015;10(3):e0122816.
  24. 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):2426-32.
  25. Verwaal VJ, Rau B, Jamali F et al. Registries on peritoneal surface malignancies throughout the world, their use and their options. *Int J Hyperthermia*. 2017;33(5):528-533.
  26. Verwaal VJ. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis of colorectal origin [thesis]. Amsterdam: University of Amsterdam, 2004.
  27. Koole SN, Kieffer JM, Sikorska K et al. Health-related quality of life after interval cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with stage III ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(1):101-107.
  28. Verwaal VJ, Iversen LH. HIPEC behandling af peritoneal karcinose til patienter med kolorektalkræft. [https://dccg.dk/wp-content/uploads/2020/01/Peritoneal-karcinose-og-HIPEC\\_AdmGodk\\_100120.pdf](https://dccg.dk/wp-content/uploads/2020/01/Peritoneal-karcinose-og-HIPEC_AdmGodk_100120.pdf) (20. apr 2022).
  29. Mirnezami R, Mehta AM, Chandrakumaran K et al. Cytoreductive surgery in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in patients with colorectal peritoneal metastases compared with systemic chemotherapy alone. *Br J Cancer*. 2014;111(8):1500-8.
  30. van de Vlasakker VCJ, Lurvink RJ, Cashin PH et al. The impact of PRODIGE 7 on the current worldwide practice of CRS-HIPEC for colorectal peritoneal metastases: a web-based survey and 2021 statement by Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(11):2888-2892.