

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Peritoneal karcinose og HIPEC		
Forfattere: LHI	Gælder fra: 15. november 2012	Gælder til: 15. juni 2013

Rekommandationer

- Cytoreduktiv kirurgi (CRS) kombineret med hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) er eneste behandling af peritoneal karcinose med kurativ intention A
- CRS+HIPEC bør udføres, såfremt komplet cytoreduktion (residualtumor ≤ 2.5 mm) er mulig, da 5 års overlevelse på 22-49 pct. herved kan opnås A
- Patienter med peritoneal karcinose, fysiologisk alder ≤ 75 år, ASA score ≤ 2 og uden fjernmetastaser bør henvises til vurdering og evt. behandling på HIPEC center B
- Ved fund af synkron karcinose peroperativt, bør primær tumor lades in situ for at muliggøre snarlig resektion kombineret med CRS+HIPEC C
- CRS+HIPEC bør fortsat kun foretages på én kirurgisk afdeling i Danmark (Aarhus) D

Peritoneal karcinose

På diagnosetidspunktet har ca. 10 pct. af patienter synkron peritoneal karcinose.

Efter kurativ operation for kolorektal cancer får 33-50 pct. af patienter senere recidiv eller fjernmetastaser. Blandt dem, der får metastaser, har ca. 25 pct. peritoneal karcinose, hvoraf ca. 25 pct. udelukkende har karcinose (1) (2b). Karcinose er den anden hyppigste manifestation af recidiv ved kolorektal cancer.

Palliativ behandling

Der har hidtil kun været palliative behandlingstilbud til patienter med peritoneal karcinose, herunder palliativ systemisk kemoterapi og behovsorienteret kirurgi.

Ubehandlet er median overlevelsen rapporteret til 3 mdr., mens den ved systemisk pallierende kemoterapi spænder fra 9 mdr. (2) (2c) og op til 22 mdr. (3) (1b), (4) (1b) afhængig af det eksakte regime og sygdomsudbredning.

Intenderet kurativ behandling

Cytoreduktiv kirurgi (CRS) kombineret med hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) er et nyt behandlingsregime for selekterede patienter med peritoneal karcinose, som oprindeligt blev introduceret til behandling af pseudomyxoma peritonei (5) (2b). CRS+HIPEC er eneste behandlingsmodalitet med kurativ intention. Behandlingen har eksisteret i Danmark siden medio 2006 (6) (4) og foregår på én kirurgisk afdeling (Aarhus) (7) (5).

Princippet består i kirurgisk excision af al makroskopisk synlig tumorevæv, dvs. excision af peritoneum parietale og excision/resektion af tumorinfiltrerede organer (multiple peritonektomiprocedurer) (8) (5). Der må højst efterlades 2.5 mm store tumorelementer, da det er den maksimale afstand lokal

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Peritoneal karcinose og HIPEC		
Forfattere: LHI	Gælder fra: 15. november 2012	Gælder til: 15. juni 2013

appliceret cytostatika (den efterfølgende HIPEC) kan penetrere. I umiddelbar forlængelse af operationen, mens patienten forsat er bedøvet, skylles den abdominale kavitet med opvarmet (41⁰-42⁰C) dialysevæske bl.a. tilsat et kemoterapeutikum (oftest mitomycin C). Effekten af kemoterapeutikum potenteres af hypertermien (5) (2b), (9) (2b). Perfusionen foregår i et lukket system vha. modificeret hjerte-lunge-maskine og varer 90 minutter forudgået af ca. 15 minutter til opvarmning og kalibrering. Efter endt perfusion sys evt. anastomoser og evt. stomier anlægges og abdomen lukkes.

Korttidsresultater efter CRS+HIPEC

Behandlingen er pga. dens omfang forbundet med betydelig morbiditet postoperativt: 15-57 pct. (10)(1a). Morbiditeten skyldes hovedsagelig kirurgiske og infektiøse komplikationer samt kemoterapi-relateret toksicitet. De kirurgiske komplikationer omfatter tyndtarmslækage og – fistler, anastomoselækage, postoperativ blødning og langvarig paralyse. De infektiøse komplikationer udgøres af pneumoni, feber, sepsis, intraabdominale abscesser, sårinfektion, kateterinfektion og urinvejsinfektion. Kemoterapi-relateret toksicitet omfatter leukopeni og trombocytopeni. Knoglemarvsdepression kan ses indenfor to uger postoperativt (11) (2a) – dog afhængig af det anvendte kemoterapeutikum. Fraset de kirurgiske komplikationer er hovedparten af komplikationerne oftest forbigående og selvlimiterende på konservativ eller medicinsk behandling. Der er beskrevet en re-operationsrate på 11 pct. (9) (2b). 30 dages mortaliteten er 0-12 pct.(10)(1a). Det er oftest de kirurgiske komplikationer, som er forbundet med fatal udgang.

Langtidsresultater efter CRS+HIPEC

Ved komplet cytoreduktion, dvs. efterladte tumorelementer (residualtumor) ≤ 2.5 mm, rapporteres medianoverlevelsen i spændvidden 28–60 mdr., men oftest ca. 3 år. Efter komplet cytoreduktion rapporteres 5 års overlevelsen i intervallet 22-49 pct. (12) (1a) og i den seneste metaanalyse 7-51 pct. (10)(1a).

Der foreligger ét randomiseret studie, n=105 patienter, hvor CRS kombineret med HIPEC sammenlignes med palliativ behandling bestående af systemisk 5-FU og leukovorin suppleret med eventuel behovsorienteret palliativ kirurgi (13) (1b). Medianoverlevelsen var 22,4 mdr. efter CRS og HIPEC – uafhængig af om der var efterladt tumorvæv eller ej - mod 12,6 mdr. efter palliation. Studiet er kritiseret for anvendelse af mindre effektiv systemisk kemoterapi.

Efter 8 års follow-up viser den hollandske randomiserede undersøgelse, at 5 års overlevelsen er 45 pct. for de patienter, hvor al tumorvæv kunne fjernes (14) (1b).

Efter 6 års erfaring med CRS+HIPEC i Danmark er den estimerede 5 års overlevelse 38 pct. (personal communication).

Prognostika for langtidsoverlevelse

To relaterede faktorer, nemlig tumorudbredning og kompletheden af cytoreduktion er alt afgørende for resultatet af behandlingen (9) (2b).

Ad tumorudbredning

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Peritoneal karcinose og HIPEC		
Forfattere: LHI	Gælder fra: 15. november 2012	Gælder til: 15. juni 2013

Der anvendes forskellige indices for karcinoseudbredningen herunder Peritoneal Cancer Index (PCI) baseret på karcinoseelementernes størrelse og udbredning (15) (4) og Dutch 7 Region Count Score (16) (1b). Til det hollandske index inddeles abdomen i 7 regioner (ileocecal regionen/højre kolonrende, pelvis/venstre kolonrende, højre subdiafragmatiske rum, venstre subdiafragmatiske rum, det subhepatiske rum/ventriklen, tyndtarm/dets mesenterie og oment/colon transversum). Det hollandske randomiserede studie viste, at der kun opnås en medianoverlevelse på 5-6 mdr., hvis der er affektion i mere end 5 af de nævnte 7 regioner. Proceduren frarådes derfor i disse tilfælde (13) (1b).

Ad kompletheden af cytoreduktion

Opnås der komplet cytoreduktion, dvs. al makroskopisk tumorbvæv kan fjernes, er der i det hollandske studie rapporteret en medianoverlevelse på 43 mdr. (17) (1b). Hvis residualtumor havde en maksimal størrelse på 2.5 mm var medianoverlevelse 17 mdr. og mod kun 5 mdr. ved residualtumor >2.5 mm.

Livskvalitet efter CRS+HIPEC

Ud fra analyse af 17 patienter (18) (2b) og efter en gennemsnitlig observationstid på 5.3 år oplevede knap 90 pct. et godt til fremragende helbred, 47 pct. var vendt tilbage i arbejde og 82 pct. havde genoptaget 90-100 pct. af deres normale aktiviteter. Et nyligt studie med 90 patienter fandt, at langt de fleste elementer af en forringet livskvalitet postoperativt vendte 6-12 mdr. efter operationen tilbage til præoperative værdier (19) (2b), mens et andet studie fandt tilsvarende forhold allerede efter 3-6 mdr. (20) (2b).

Praktisk håndtering af patienter med karcinose

Egnet patientkategori

Indikationer

- Peritoneal karcinose udgået fra kolorektal cancer og appendix cancer, herunder goblet cell carcinoid
- Pseudomyxoma peritonei
- Malignt mesotheliom

Eksklusionskriterier

- Dissemineret sygdom (fjernmetastaser uden for peritoneum)
- Fysiologisk alder >75 år
- ASA \geq III

Patienter som opfylder disse kriterier kan henvises til kirurgisk afdeling P, Aarhus Universitetshospital THG mhp. vurdering om CRS+HIPEC er muligt. Der bør foreligge kontrast (PET) CT-scanning af thorax og abdomen. Hvis der ikke er foretaget koloskopi indenfor 6 mdr. bør en sådan iværksættes, når patienten henvises.

Påvist synkron peritoneal karcinose

Præoperativt

Patienten henvises til kirurgisk afdeling P, Aarhus Universitetshospital THG mhp. evt. resektion og samtidig CRS+HIPEC. Dog bør klinisk betydende stenose aflastes med stent eller loop-ileo-/transverso-stomi.

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Peritoneal karcinose og HIPEC		
Forfattere: LHI	Gælder fra: 15. november 2012	Gælder til: 15. juni 2013

Peroperativt ved laparoskopisk eller åben kirurgi

En ikke-obstruerende tumor bør lades in situ og patienten henvises til kirurgisk afdeling P, Aarhus Universitetshospital THG. Ved obstruktion anlægges loop-ileo-/transverso-stomi og primær tumor lades in situ. Karcinosen bør biopteres.

Påvist metakron peritoneal karcinose

Der bør foreligge kontrast (PET) CT-scanning af thorax og abdomen inden henvisning til kirurgisk afdeling P, Aarhus Universitetshospital THG. Hvis der ikke foreligger koloskopi indenfor 6 mdr. skal den iværksættes.

Udredning på HIPEC center

På kirurgisk afdeling P, Aarhus Universitetshospital THG vurderes det om, der er følgende kontraindikationer:

- Karcinose i mere end 5 af de 7 regioner i bughulen (Dutch 7 Region Count Score)
- Karcinose i/omkring pancreas og/eller porta hepatis
- Ureter-stenose
- Biliær obstruktion
- >1 tyndtarmsstenose
- Udbredt karcinose på tyndtarmen og dets mesenterie

Denne vurdering foretages på MDT på baggrund af kontrast (PET) CT af thorax og abdomen og oftest også laparoskopi (udført i Aarhus).

Konstateres mindst én af disse kontraindikationer på hjemstedssygehus er der ikke indikation for at henvise patienten, dog bør vurdering af affektion af antal regioner i henhold til Dutch 7 Region Count Score foregå på HIPEC center.

Patienter, som nyligt har været laparotomeret, vurderes og behandles indenfor 10-14 dage efter laparotomien i det omfang det er muligt, alternativt henvises til systemisk neoadjuverende kemoterapi på hjemsygehus i 3-4 mdr. og herefter (ny) udredning i Aarhus.

Efter CRS+HIPEC

Overflytning til hjemsygehus

Efter operationen og hvis der fortsat er behov for indlæggelse efter ca. 14 dage overflyttes patienten til hjemsygehus.

Hudclips fjernes 3 uger efter operationen.

Blodprøvekontrol foretages 3 og 4 uger efter operationen (Hgb, L+D, CRP, trombocytter og creatinin) via egen læge eller hjemsygehus, hvis patienten fortsat er indlagt.

Postoperativ kemoterapi

Efter CRS+HIPEC tilbydes systemisk kemoterapi på hjemsygehus (p.t. Xeloda og Oxaliplatin) i ca. 6 mdr. – varigheden dog afhængig af evt. præoperativ behandling. Aarhus henviser patienten ved udskrivelse/overflytning.

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Peritoneal karcinose og HIPEC		
Forfattere: LHI	Gælder fra: 15. november 2012	Gælder til: 15. juni 2013

Postoperativ kontrol

Patienter opereret med CRS+HIPEC kontrolleres i Aarhus med klinisk kontrol og kontrast CT scan af thorax og abdomen 3, 6, 12, 18 og 24 mdr. samt 3, 4 og 5 år efter operationen.