

# Ohlédnutí za 13. kongresem PSOGI – je něco nového v léčbě peritoneálních malignit?

Němec L.

Klinika operační onkologie LF MU a MOU Brno

*Motto: „Ušli jsme dlouhou cestu, dlouhá cesta je před námi.“*

Nádorová infiltrace pobříšnice byla po dlouhá léta považována za inkurabilní stav. Tento pohled se začal měnit až koncem minulého století, tak jak se množily důkazy o efektivitě léčebných metod, které do klinické praxe zavedl v roce 1980 americký chirurg Paul Hendrick Sugarbaker [1]. Jednalo se o cytoredukci, tj. operační odstranění všech makroskopicky viditelných tumorózních depozit z dutiny břišní (cytoreductive surgery – CRS), a hypertermickou intraperitoneální chemoterapii (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC). Světovou autoritou v managementu péče o pacienty s nádorovým postižením peritonea se následně stala skupina Peritoneal Surface Oncology Group (PSOGI), která vznikla s cílem podporovat v této oblasti výzkum, vzdělávání a inovativní léčebné postupy.

Ve dnech 4–6. října 2023 se v Palazzo del Cinema v Benátkách konal již 13. mezinárodní kongres PSOGI věnovaný malignitám peritoneálního povrchu. Prezidentem letošního kongresu, kterému předsedali Marcello Deraco z Milána a Paolo Sammartino z Říma, byl již zmíněný Paul H. Sugarbaker z Washingtonu – živoucí chirurgická legenda, ve svých 81 letech stále vitální, živě diskutující a laskavě komentující. Organizačně skvěle zajištěné multioborové setkání hostilo bezmála 900 onkochirurgů, onkogynekologů, klinických a radiačních onkologů, patologů a radiologů z celého světa, kteří si během třech dní mohli vyslechnout 74 přednášek a měli možnost prohlédnout si 416 posterů. Součástí kongresu byl i společenský večer

v reprezentačních prostorách blízkého Palazzo del Casino, během něhož byly účastníkům programu „European Peritoneal Surface Training Program“, pořádaném v kooperaci PSOGI a ESSO (The European Society of Surgical Oncology), slavnostně předány absolventské certifikáty.

Oproti pařížskému kongresu PSOGI 2018 jsme sice letos v Benátkách nebyli svědky podobného zemětřesení, jaké vyvolala studie van Drielové OVHIPEC-1 věnující se HIPEC u pokročilého ovariálního karcinomu [2] a Quénetova studie PRODIGE-7 hodnotící CRS a HIPEC u peritoneálních metastáz kolorektálního karcinomu [3], i bez toho však byly tři kongresové dny naplněny zajímavými a užitečnými informacemi. Kongres byl zahájen aktuálními procesními doporučeními: technika HIPEC uzavřeným způsobem (closed HIPEC), navýšení počtu vstupních perfuzních drénů ze dvou na čtyři, konstrukce anastomóz gastrointestinálního traktu před procedurou HIPEC, rozsah hypertermie v intervalu 41–43 °C, a dále informacemi o vhodných protokolech intraperitoneální chemoterapie (tab. 1) [4]. Poté následovaly přednášky vztahující se k jednotlivým diagnózám, u nichž se CRS/HIPEC terapeuticky využívá (pseudomyxom peritonea, maligní mezoteliom peritonea, peritoneální metastázy kolorektálního karcinomu, peritoneální metastázy karcinomu žaludku a peritoneální metastázy ovariálního karcinomu). Diskutovaly se možnosti a limity miniinvasivní operativy nádorů peritonea.

U pseudomyxomu peritonea PSOGI kompletní cytoredukci v kombinaci

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



**MUDr. Libor Němec**

Klinika operační onkologie  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: lnemec@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 11. 2023

s HIPEC pokládá za standardní léčebnou metodu, při HIPEC se doporučuje intraperitoneálně aplikovat mitomycin C v dávce 35 mg/m<sup>2</sup> po dobu 90 minut. Smysl mají i opakované „re-do“ operace u recidivujícího pseudomyxomu. Přínos neoadjuvantní systémové chemoterapie prokázán nebyl [5], adjuvantní podání systémové chemoterapie je indikováno pouze u high grade pseudomyxomu resp. u high grade pseudomyxomu s přítomností buněk pečetního prstenu, chemoterapeutické režimy se neliší od režimů používaných u pokročilého kolorektálního karcinomu. U neresekabilního pseudomyxomu peritonea má paliativní systémová chemoterapie jen minimální efekt [6].

**Tab. 1. Chemoterapeutika pro intraperitoneální aplikaci při hypertermické intraperitoneální chemoterapii (HIPEC) – doporučení Peritoneal Surface Oncology Group (PSOGI).**

Diagnóza	HIPEC – chemoterapeutikum a dávka
pseudomyxom peritonea	mitomycin C 35 mg/m <sup>2</sup>
maligní mezoteliom peritonea	cisplatina 50 mg/m <sup>2</sup> + doxorubicin 15 mg/m <sup>2</sup>
peritoneální metastázy kolorektálního karcinomu	mitomycin C 35 mg/m <sup>2</sup>
peritoneální metastázy karcinomu žaludku	cisplatina 75 mg/m <sup>2</sup> + mitomycin C 15 mg/m <sup>2</sup>
peritoneální metastázy karcinomu ovaria	cisplatina 100 mg/m <sup>2</sup>

Maligní difuzní mezoteliom peritonea je primárním nádorem pobřišnice, u nějž PSOGI také doporučuje CRS/HIPEC jako terapeutický standard, medián přežití se u operabilních stavů pohybuje mezi 3–5 lety [7]. Procedura HIPEC je indikována jen při možném uskutečnění kompletní cytoredukce, u primárního operačního výkonu se intraperitoneálně aplikuje cisplatina v dávce 50 mg/m<sup>2</sup> společně s doxorubicinem v dávce 15 mg/m<sup>2</sup>, u sekundární operace při recidivě se při nezměněné dávce doxorubicinu zvyšuje doporučená dávka cisplatinu na 100 mg/m<sup>2</sup> [8]. Adjuvantní systémová chemoterapie (cisplatina + pemetrexed) je indikována, jde-li o non-epiteliální subtyp, při proliferační aktivitě Ki67 > 9 % [9], při technické neproveditelnosti kompletní cytoredukce, a u indexu peritoneální karcinomatózy (peritoneal cancer index – PCI) > 17. Téměř u poloviny diagnostikovaných nemocných je onemocnění diagnostikováno v inoperabilním stadiu, tehdy je namísto podání paliativní systémové chemoterapie, s níž se medián přežití uvádí v rozmezí 6–15 měsíců [7].

U peritoneálních metastáz kolorektálního karcinomu považuje PSOGI cytoredukci a HIPEC za standardní terapeutický výkon jen u malého a středního metastatického postižení peritonea (PCI max. 15) [10]. Asi u 25 % pacientů s peritoneálními metastázami kolorektálního karcinomu je možno tímto léčebným postupem dosáhnout mediánu přežití 42 měsíců, přitom u izolované paliativní systémové chemoterapie je to významně méně, pouze 16 měsíců. Vedle řady retrospektivních studií to vyplývá i z francouzské prospektivní randomizované studie PRODIGE-7 [3]. Pro intra-

peritoneální aplikaci PSOGI doporučuje „holandský protokol“, kdy se po dobu 90 minut intraperitoneálně aplikuje mitomycin C v dávce 35 mg/m<sup>2</sup>, i když se v posledních letech diskutuje o možném navýšení této dávky na 40 mg/m<sup>2</sup>. Intraperitoneální aplikace oxaliplatinu byla opuštěna, studie PRODIGE-7 její efektivitu neprokázala. U lokalizovaných recidiv, které se objeví déle než 1 rok po iniciální cytoredukci, přichází v úvahu i opakovaný výkon CRS/HIPEC („re-do operation“), neboť i tento přístup s sebou přináší prodloužení přežití oproti paliativní léčbě. Příslibem budoucích léčebných možností může být intrabdominální aplikace radiofarmak [11] či cílená intraperitoneální chemoterapie na podkladě testování senzitivity po in vitro kultivaci organoidů z biotických vzorků peritoneálních metastáz [12].

Přínos CRS/HIPEC u peritoneálních metastáz karcinomu žaludku není jednoznačný, v současnosti se nejedná o standardní léčbu. Čeká se na výsledky probíhajících randomizovaných studií, které by do této problematiky vnesly více světla – zejména jde o francouzskou studii GASTRICHIP [13], nizozemskou studii PERISCOPE II [14] a německou studii RENAISSANCE [15]. Prozatím z publikovaných zkušeností vyplývá, že cytoredukce s HIPEC může přinést pozitivní terapeutický efekt, jedná-li se o resekabilní karcinom žaludku se synchronními peritoneálními metastázami malého rozsahu (PCI ≤ 6), s příznivým histopatologickým nálezem (nepřítomnost prstenčitých buněk – signet ring cells) a při dobré terapeutické odpovědi na 1. linii systémové chemoterapie. Jako chemoterapeutikum pro intraperitoneální podání PSOGI u peritoneálních metastáz

žaludečního karcinomu doporučuje cisplatinu v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> spolu s mitomycinem v dávce 15 mg/m<sup>2</sup>, přičemž HIPEC je vhodné aplikovat v indikaci profylaktické a terapeutické spíše než v neoadjuvantní a paliativní. V této souvislosti se sluší připomenout, že v paliativní léčbě karcinomatózy peritonea žaludečního origa se již déle než 10 let používá metoda přetlakové nitrobřišní aerosolové chemoterapie (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy – PIPAC) [16], po níž byla popsána i kompletní regrese peritoneálních metastáz umožňující následné provedení radikálního resekcijního výkonu na žaludku [17]. PIPAC je možno použít i u dalších inoperabilních nádorů pobřišnice, především k potlačení symptomatologie maligního ascitu.

U peritoneálních metastáz karcinomu ovaria je situace složitější, už kvůli jejich senzitivě (resp. větší části z nich) k systémové chemoterapii, kvůli čemuž se může intraperitoneální chemoterapie jevit jako nadbytečná. Zatímco cytoredukce se u stadia III ovariálního karcinomu všeobecně pokládá za standardní terapeutický výkon, v indikaci HIPEC ke shodě nedochází. Mezioborová nejednotnost pak panuje i v klasifikaci rozsahu peritoneálního postižení a v názvosloví hodnocení kompletnosti provedené cytoredukce [18]. Až do současnosti bohužel nebyla projektována klinická studie, která by u pokročilého karcinomu ovaria hodnotila účinnost HIPEC na dostatečně velkém souboru pacientek stratifikovaných do více ramen podle histopatologických nádorových subtypů a odlišností v genových mutacích, a zároveň která by reflektovala nejmodernější režimy systémové léčby. Absence takového designu

je také hlavní metodologickou kritikou nizozemské studie OVHIPEC-1 [2], která jinak velmi přesvědčivě vyzdvihla vliv HIPEC při tzv. interval debulking surgery (IDS) na významné prodloužení parametrů účinnosti léčby – přežití bez progresu (progression free survival – PFS) i celkové přežití (overall survival – OS). Studie OVHIPEC-1, publikovaná ve stejném roce (a ve stejném periodiku) jako studie SOLO-1 hodnotící v léčbě pokročilého karcinomu ovaria efekt inhibitoru poly(ADP-ribóza)polymerázy (PARP) olaparibu [19], byla v letošním roce podrobena externímu hodnocení validity porovnávacímu kontrolní rameno studie s populací léčenou obdobným způsobem mimo studii, a podle tohoto hodnocení je pravděpodobně možné výsledky studie OVHIPEC-1 zobecnit i přes vytýkané nedostatky [20]. Za zmínku stojí i další probíhající klinické studie: aplikaci HIPEC po „upfront“ cytoredukcii u stadia III ovariálního karcinomu se věnuje mezinárodní multicentrická studie OVHIPEC-2 (NCT03772028), která by měla být zkompletována v roce 2026, efektem HIPEC u relapsu karcinomu ovaria se zabývá francouzsko-belgická studie CHIPOR (NCT01376752), jejíž ukončení je naplánováno na rok 2025. Předběžné výsledky studie CHIPOR byly zveřejněny letos během „ASCO Annual meeting“, v rameni s HIPEC bylo popsáno signifikantní prodloužení PFS i OS [21]. Informace o pozitivním účinku HIPEC na prodloužení přežití u pokročilého ovariálního karcinomu jsou tedy povzbudivé, i když nezpochybnitelné důkazy podpořené výsledky validních klinických studií dosud dostupné nejsou, stejně jako není možná jednoznačná predikce účinnosti intraperitoneálně podané chemoterapie pomocí vhodných biomarkerů. Na základě doposud publikovaných dat se ukazuje, že největší profit z HIPEC mají pacientky s high grade serózním karcinomem ovaria, BRCA 1/2 negativní, se současným defektem homologní rekombinace (HRD), s PCI ≤ 17, které podstoupí radikální cy-

toredukcii po předchozí neoadjuvantní systémové chemoterapii, tedy v rámci konceptu IDS. Zároveň prozatím nelze vyvodit, že by u této výběrové podskupiny nemocných samotná léčba PARP inhibitory vyvážila benefit HIPEC (a naopak) – HIPEC a PARP inhibitory působí zřejmě synergicky. Pokud se u vybraných nemocných s pokročilým ovariálním karcinomem přistoupí k HIPEC, doporučuje PSOGI protokol vycházející ze studie OVHIPEC-1, tedy intraperitoneální aplikaci cisplatinu v dávce 100 mg/m<sup>2</sup> po dobu 90 minut za současné perioperační nefroprotektce thiosíranem sodným.

V souladu s obsahem motta letošního kongresu PSOGI můžeme závěrem prohlásit, že v léčbě peritoneálních malignit jsme urazili dlouhou cestu, neméně dlouhá cesta však zůstává před námi. Nádory pobřišnice, primární i sekundární, jakkoli vzácné, tvoří integrální součást onkologické klinické praxe, a implementace nejnovějších terapeutických modalit do jejich komplexní protinádorové péče může pacientům s tímto závažným neoplastickým stavem nabídnout nejen zlepšení kvality života, ale mnohdy i jeho zásadní prodloužení.

#### Literatura

1. Bartoška P, Antoš F, Němec L et al. Maligní nádory peritonea – úvod do problematiky. *Klin Onkol* 2019; 32(5): 324–328. doi: 10.14735/amko2019324.
2. van Driel W, Koole SN, Sikorska K et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(3): 230–240. doi: 10.1056/NEJMoa1708618.
3. Quénet 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. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30599-4.
4. Kusamura S, Bhatt A, Hubner M et al. The 2022 PSOGI international consensus on HIPEC regimens for peritoneal malignancies: methodology. *Ann Surg Oncol* 2023; 30(4): 2508–2519. doi: 10.1245/s10434-022-12990-3.
5. Ma R, Lu D, Xue S et al. Preoperative systemic chemotherapy does not benefit for appendiceal pseudomyxoma peritonei. *ANZ J Surg* 2023; 93(1–2): 219–226. doi: 10.1111/ans.18041.
6. Sommariva A, Tonello M, Rigotto G et al. Novel perspectives in pseudomyxoma peritonei treatment. *Cancers (Basel)* 2021; 13(23): 5965. doi: 10.3390/cancers13235965.
7. Klos D. Nádory peritoneálního povrchu. Praha: Grada 2023.

8. Kepenekian V, Sgarbura O, Marchal F et al. 2022 PSOGI consensus on HIPEC regimens for peritoneal malignancies: diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 2023; 30(12): 7803–7813. doi: 10.1245/s10434-023-13973-8.
9. Kusamura S, Torres Mesa PA, Cabras A et al. The role of Ki-67 and pre-cytoreduction parameters in selecting diffuse malignant peritoneal mesothelioma (DMPM) patients for cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2016; 23(5): 1468–1473. doi: 10.1245/s10434-015-4962-9.
10. Němec L, Tomášek J, Šefr R. Léčba a profylaxe peritoneálních metastáz kolorektálního karcinomu. *Klin Onkol* 2019; 32(5): 338–344. doi: 10.14735/amko2019338.
11. Larsen SG, Graf W, Mariathasan AB et al. First experience with 224Radium-labeled microparticles (Radspherin<sup>®</sup>) after CRS-HIPEC for peritoneal metastasis in colorectal cancer (a phase 1 study). *Front Med* 2023; 10: 1070362. doi: 10.3389/fmed.2023.1070362.
12. Ubink I, Bolhaqueiro ACF, Elias SG et al. Organoids from colorectal peritoneal metastases as a platform for improving hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg* 2019; 106(10): 1404–1414. doi: 10.1002/bjs.11206.
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. doi: 10.1186/1471-2407-14-183.
14. Koemans WJ, van der Kaaij RT, Boot H et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus palliative systemic chemotherapy in stomach cancer patients with peritoneal dissemination, the study protocol of a multicentre randomised controlled trial (PERISCOPE II). *BMC Cancer* 2019; 19(1): 420. doi: 10.1186/s12885-019-5640-2.
15. Al-Batran SE, Goetze TO, Mueller DW et al. The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction – a phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGL. *BMC Cancer* 2017; 17(1): 893. doi: 10.1186/s12885-017-3918-9.
16. Di Giorgio A, Macri A, Ferracci F et al. 10 years of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2023; 15(4): 1125. doi: 10.3390/cancers15041125.
17. Hoskovec D, Krška Z, Vočka M et al. PIPAC – přehled metody a první použití v České republice. *Rozhl Chir* 2020; 99: 529–533. doi: 10.33699/PIS.2020.99.12.529–533.
18. Brennan DJ, Moran BJ. Time to evolve terminology from „debulking“ to cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2021; 28(11): 5805–5807. doi: 10.1245/s10434-021-10490-4.
19. Moore K, Colombo N, Scambia G et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(26): 2495–2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858.
20. van Stein RM, Sikorska K, van der Aa MA et al. Evaluation of external validity of the OVHIPEC-1 trial in a real-world population. *Int J Gynaecol Obstet* 2023; 161(2): 640–648. doi: 10.1002/ijgo.14618.
21. Classe JM, Meeus P, Leblanc E et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in platinum-sensitive relapsed epithelial ovarian cancer: the CHIPOR randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2023; 41 (Suppl 16): 5510. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.5510.