Možnosti léčby peritoneální karcinomatózy u karcinomu žaludku

Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Origin – Treatment Possibilities

Hoskovec D.¹, Krška Z.¹, Dytrych P.¹, Vočka V.²

¹I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn

Východiska: Metastatické postižení peritonea u karcinomu žaludku představuje diagnostický i terapeutický problém. Časná stadia často nejsou diagnostikována neinvazivními zobrazovacími metodami. Peritoneální rozsev (vč. pozitivní peritoneální cytologie) je konvenčními chirurgickými technikami radikálně neřešitelný. Zároveň metastatický rozsev po peritoneu je nejčastějším typem generalizace po radikální léčbě. Systémová chemoterapie působí intra-abdominálně minimálně v důsledku existence plazma-peritoneální bariéry. Společně s rozvojem cytoredukční chirurgie a hypertermické intraoperační chemoterapie, která je prokazatelně přínosná především u pseudomyxomu peritonea a peritoneálního mezoteliomu, se tento přístup zkouší i v prevenci a léčbě peritoneálního rozsevu u karcinomu žaludku. **Cíl:** V článku jsou shrnuty současné možnosti hypertermické intraperitoneální chemoterapie (HIPEC) v léčbě karcinomu žaludku. Teoreticky existují čtyři možnosti aplikace HIPEC: 1) paliativní s cílem zlepšení kvality života (především redukce maligního ascitu) bez zlepšení délky přežití; 2) terapeutická, která kombinuje resekci, cytoredukci a HIPEC se snahou o zlepšení onkologických výsledků. Tento postup je možný (a indikovaný) pouze při limitované peritoneální karcinomatóze – peritoneal cancer index (PCI) max. 10–12, příp. Cy+; 3) adjuvantní/profylaktická s cílem zlepšení přežití u nálezů s vysokým rizikem vzniku peritoneálních metastáz – typicky T3, T4, a/nebo N+, zatím bez přítomnosti peritoneálního postižení; 4) relativně nově neoadjuvantní, kdy je HIPEC aplikován při zjištění PCI vyššího než 12 bez dalšího výkonu a opakované reexplorace s HIPEC se kombinují s chemoterapií. V této indikaci je stále více na vzestupu PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy) aplikovaná laparoskopicky. Výsledky dosavadních studií nejsou jednoznačné, nicméně minimálně část pacientů by z aplikace HIPEC mohla profitovat.

Klíčová slova

karcinom žaludku – peritoneální metastázy – cytoredukční chirurgie – hypertermická intra-peritoneální chemoterapie

Podpořeno MZ ČR – RVO (VFN, 00064165) a Progres Q25.

Supported by MH CR – DRO (VFN, 00064165) and Progres Q25.

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

The authors declare 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 zaslané do biomedicínských časopisů.

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

doc. MUDr. David Hoskovec, Ph.D.

I. chirurgická klinika

1. LF UK a VFN

U Nemocnice 499/2

128 08 Praha 2

e-mail: david.hoskovec@vfn.cz

Přijato/Accepted: 7. 8. 2019

doi: 10.14735/amko2019345

Summary

Background: Peritoneal carcinomatosis of gastric origin is challenging to diagnose and treat. This disease is often misdiagnosed in the early stages using a non-invasive technique. Conventional surgery is unsuitable for treatment of patients with peritoneal seeding and positive peritoneal cytology. Peritoneal recurrence is the most frequent cause of therapeutic failure. The effectiveness of chemotherapy is low due to the plasma-peritoneal barrier. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is the standard treatment for pseudomyxoma peritonei and mesothelioma and improves overall survival and disease-free survival. This approach is also widely used to prevent and treat peritoneal carcinomatosis of gastric origin. **Purpose:** This article aims to provide a short summary of the contemporary role of cytoreductive surgery and HIPEC for treatment of gastric cancer patients. Theoretically, there are four possible applications and indications. First, palliative application to improve quality of life without prolongation of overall survival. This application mainly affects malignant ascites. Second, therapeutic application using a combination of gastrectomy/cytoreductive surgery and HIPEC to treat advanced disease including peritoneal metastases. Localized peritoneal seeding is the only indication for this application (maximum peritoneal cancer index of 10–12 or Cy+). Third, adjuvant/prophylactic application in patients at high risk of peritoneal recurrence, typically those with T3, T4, N+ disease (without peritoneal seeding). Fourth, neoadjuvant application using a combination of repeated HIPEC and chemotherapy with the aim of decreasing peritoneal seeding and enabling radical surgery. In this indication, HIPEC is often replaced by pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy.

Key words

gastric cancer – peritoneal metastases – cytoreductive surgery – hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Úvod

Karcinom žaludku je onemocnění s celosvětově klesající incidencí, ale přesto představuje čtvrté (někdy uváděno rozpětí druhé až šesté) nejčastější onkologické onemocnění na světě a zároveň jde o druhou nejčastější příčinu smrti onkologicky nemocných. Výsledky léčby jsou, s výjimkou asijských zemí, neuspokojivé. Jedním z hlavních důvodů krátkého přežití a časně recidivy je pozdní diagnostika onemocnění a z toho vyplývající zahájení léčby v pokročilém stadiu. V ČR je ve stadiu I–II zachyceno max. 30 % pacientů.

Karcinom žaludku má kromě obvyklých cest metastazování lymfatickou cestou do uzlin a hematogenní cestou do jater také velkou tendenci k diseminaci po peritoneální dutině. Časná stadia peritoneálního rozsevu jsou obtížně diagnostikovatelná zobrazovacími vyšetřeními jak při předléčebném stagingu, tak v rámci dispenzarizace nemocných po léčbě. Intraperitoneální recidiva je na druhou stranu jednou z nejčastějších příčin recidivy u pacientů po léčbě. Vyskytuje se u 30–50 % nemocných. Zároveň je intraperitoneální rozsev v důsledku existence plazmaperitoneální bariéry obtížně ovlivnitelný konvenční chemoterapií.

Z těchto důvodů je profylaxe, včasná diagnostika a účinná terapie peritoneálního rozsevu jednou z možností, jak zlepšit výsledky léčby pacientů s karcinomem žaludku.

Incidence peritoneální karcinomatózy u karcinomu žaludku není známa. Ob-

vykle je výskyt karcinomatózy považován za terminální stadium onemocnění a přežití těchto pacientů se pohybuje kolem 4 měsíců [1]. Přítomnost metastáz na peritoneu v době diagnózy karcinomu žaludku je popisována u 5–30 % nemocných [2]. Na druhou stranu peritoneální karcinomatóza se objevuje u 3–50 % nemocných s recidivou po kurativní léčbě a 60 % nemocných s karcinomem žaludku má v době úmrtí metastatický rozsev po peritoneální dutině. Riziko postižení peritonea (jak při primární diagnostice, tak ve smyslu recidivy) stoupá se zvyšujícím se T a N stadiem [3]. Lze odhadnout, že v ČR se karcinomatóza peritonea při tumoru žaludku objeví u cca 200–800 nemocných za rok.

Specifická diagnostika

Klíčovým vyšetřením pro diagnostiku peritoneálního rozsevu je laparoskopie případně doplněná diagnostickou laváží dutiny břišní k cytologickému vyšetření. K laparoskopii by měli být indikováni všichni pacienti s tumorem stadia T1b a vyšším. Literárně se udává, že až u 40 % nemocných s negativním nálezem na zobrazovacích vyšetřeních je nalezeno postižení peritonea. Nález volných nádorových buněk v laváži z dutiny břišní i při absenci makroskopického postižení peritonea je v posledních dvou verzích AJCC (American Joint Committee on Cancer) klasifikace považován za stadium M1. Problémem je, že technika laváže dutiny břišní není standardizo-

vaná a rovněž není standardizováno vyšetření tohoto materiálu. Senzitivita cytologie je udávána v širokém rozmezí 12,3–67 % v závislosti na technice laváže i způsobu vyšetření při vysoké specifitě (94–100 %). Vyšetření peritoneální laváže technikou real-time polymerázové řetězové reakce zatím vykazuje příliš rozdílné hodnoty senzitivity (38–100 %) i specifity (7,3–100 %), než aby bylo možné je použít v rutinní klinické praxi. Spíše ojediněle je popisováno vyšetření hladiny onkomarkerů v laváži k stanovení peritoneálního rozsevu [4].

Prevence a terapie peritoneální karcinomatózy

V současné době většina hlavních světových doporučení (Japanese Gastric Cancer Association, National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology) vč. České onkologické společnosti doporučuje v případě generalizovaného onemocnění paliativní chemoterapii [5–9]. Italské guidelines v selektovaných případech připouštějí použití hypertermické intraperitoneální chemoterapie (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC) u limitované karcinomatózy v centrech, kde mají s touto terapií zkušenosti [10]. Německé S3 guidelines doporučují použití HIPEC a aerosolové intraperitoneální chemoterapie (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy – PIPAC) pouze v rámci studií [6]. Přes tuto zdrženlivost probíhá řada studií, které se pokoušejí najít místo HIPEC

(příp. doplněné časnou pooperační intraperitoneální chemoterapií (early post-operative intraperitoneal chemotherapy – EPIC)) a také novější techniky PIPAC v prevenci a léčbě postižení peritonea karcinomem žaludku.

Teoreticky lze zvažovat tři indikace k použití intraperitoneální chemoterapie: paliativní, terapeutickou a profylaktickou (adjuvantní).

V posledních letech se především s rozšířením PIPAC objevují práce, ve kterých je tato léčba použita „neoadjuvantně“ ke snížení rozsahu peritoneálního postižení. Ve stejné indikaci lze použít i opakovaný laparoskopický HIPEC.

Paliativní HIPEC procedura

O použití lze uvažovat v případě rozsáhlé karcinomatózy, u které nelze dosáhnout kompletní cytoredukce (completeness of cytoreduction – CC 0). Cílem není vyléčení ani prodloužení přežití, ale zlepšení kvality života, především redukce tvorby maligního ascitu. Užití je limitované, hlavní indikací je extenzivní tvorba ascitu. V těchto případech lze HIPEC aplikovat laparoskopicky. Redukce tvorby ascitu je dosaženo u více než 50 % nemocných a zlepšení klinických symptomů lze očekávat u téměř 90 % pacientů. Přežití je udáváno mezi 8 a 20 měsíci [3]. Nadějně jsou i výsledky s použitím PIPAC při manifestní karcinomatóze, kde je popisováno i prodloužení přežití oproti chemoterapii nebo HIPEC [11].

Terapeutická HIPEC procedura

Jde o kombinaci resekce s peritonektomií a HIPEC. Jako první publikovali použití cytoredukce a intraperitoneální chemoterapie u peritoneálních metastáz karcinomu žaludku Fujimoto et al v roce 1988 [12]. Přežití těchto pacientů se pohybovalo kolem 7 měsíců. V roce 2010 publikovali Glehen et al první randomizovanou studii z Evropy [13]. Výsledky ukazují vliv rozsahu karcinomatózy a úplnosti cytoredukce na přežití nemocných s karcinomatózou žaludku. Pochopitelně lepší výsledky jsou při nižším stupni postižení peritonea (hranice, kdy může mít extenzivní výkon smysl, se pohybuje kolem PCI (peritoneal cancer index) 10–12). Delší přežití mají pacienti, u nichž se podaří dosáhnout úplného makroskopického odstranění perito-

neálních metastáz (CC 0). V případě kompletní cytoredukce tak bylo 5leté přežití 29,4 % [13]. Obdobných výsledků dosáhli i další autoři. Metaanalýza studií (20 studií, více než 2 000 pacientů), kterou publikovali v roce 2014 Coccolini et al, ukazuje lepší přežití ve skupině pacientů, kteří podstoupili léčbu doplněnou o intraperitoneální chemoterapii [14]. V současné době probíhají randomizované studie GASTRIPEC (NCT02158988) a PERISCOPE II (NCT03348150) zaměřené na výsledky terapie s HIPEC u limitované peritoneální karcinomatózy. Pravděpodobně nejagresivnější přístup k pacientům se synchronními peritoneálními metastázami (jako jediným místem generalizace) popsali Yonemura et al v roce 2016. Jedná se o kombinaci neoadjuvantní intraperitoneální hypertermické chemoterapie (s cílem snížení postižení peritonea) s následnou radikální operací a HIPEC [15].

Profylaktická (adjuvantní) HIPEC procedura

Jak je uvedeno výše, peritoneální rozsev je jednou z nejčastějších příčin recidivy po léčbě karcinomu žaludku. Proto je snaha snížit riziko tohoto typu generalizace v rámci recidivy onemocnění. Je známo, že pokročilejší stadia onemocnění mají vyšší riziko intraperitoneální recidivy. Na tom je založená aplikace HIPEC u pacientů bez postižení peritonea, ale s pokročilejším onemocněním. Lepší výsledky léčby doplněné intraperitoneální chemoterapií jsou potvrzeny i metaanalýzou publikovanou v roce 2014 [14]. V Evropě v současnosti probíhá multicentrická studie GASTRICHIP, která randomizuje nemocné pacienty s T3, T4 nádory a/nebo N1 a/nebo Cy+ (s pozitivní cytologickou laváží dutiny břišní) do dvou větví s HIPEC a standardním chirurgickým výkonem. Prozatím prezentované krátkodobé výsledky ukazují srovnatelnou frekvenci komplikací v obou větvích.

Z dosud publikovaných studií a metaanalýz lze předpokládat až 50% redukci intraperitoneální rekurence u karcinomu žaludku při profylaktickém použití HIPEC. Tyto výsledky jsou spojené s delším přežitím oproti standardně léčené skupině [3].

Velmi zajímavý efekt intraperitoneální chemoterapie je naznačen v metaana-

lyze z roku 2014 a potvrzen i Muratou et al, kteří zaznamenali nejen pokles intraperitoneálních recidiv, ale současně i pokles frekvence výskytu metastáz v játrech [14,16].

Optimistická očekávání na základě výsledků dosud publikovaných studií poněkud zchladili Desiderio et al, kteří shrnuli výsledky 30 let zkušeností s HIPEC v profylaxi i terapii karcinomatózy při nádoru žaludku. V této metaanalýze sice byla tendence ke zlepšení přežití ve skupině s HIPEC patrná, ale rozdíl nebyl statisticky významný. Jednu z příčin tohoto výsledku vidí autor v heterogenním souboru a v nedokonalé selekci pacientů ve studiích [17].

Neoadjuvantní intraperitoneální terapie

V poslední době se především s rozšířením PIPAC, příp. aplikací HIPEC laparoskopicky, objevují zprávy o neoadjuvantní intraperitoneální chemoterapii (jak hyper-, tak normotermické). Částečně je tato metoda zmíněna výše u Yonemurova přístupu, který aplikuje laparoskopickou HIPEC metodu při zjištění peritoneálních metastáz v průběhu diagnostické laparoskopie. Miniinvasivní laparoskopický přístup umožňuje opakovanou diagnostiku rozsahu peritoneálního postižení a vizualizaci případné regrese. Je také možné laparoskopickou intraperitoneální chemoterapii opakovat jak cestou HIPEC, tak i PIPAC. Neoadjuvantně lze také aplikovat intraperitoneální chemoterapii normotermicky cestou zavedeného peritoneálního portu, bez nutnosti opakované laparoskopie. Tento přístup je používán v asijských zemích ve formě tzv. RIPEC (repeated intraperitoneal chemotherapy). Z chemoterapeutik se nejčastěji používají taxany, které díky velké molekule neprocházejí do systémového oběhu. Konverze na cytologicky negativní nález je uváděna až v 70–90 % s 1letým přežitím v 70–80 % [18]. Pochopitelně všechny tyto přístupy jsou kombinovány s klasickou chemoterapií. Tyto výsledky je ale nutno ověřit na větších souborech a nezodpovězená zatím zůstává otázka vlivu tohoto přístupu na celkové přežití a přežití bez nemoci (DFS). Z probíhajících studií je možné zmínit Ishigamiho studii

Phoenix-GC (UMIN000005930) a Badgellovu studii Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion (HIPEC) for Metastatic Gastric Cancer (NCT02092298).

V případě peritoneálních metastáz karcinomu žaludku patří mezi neužívanější chemoterapeutika deriváty platiny (cisplatina, oxalipatina), mitomycin, doxorubicin, fluorouracil, často v kombinacích. Organizace PSOGI (The Peritoneal Surface Oncology Group International) doporučovala doposud kombinaci cisplatina 50 mg/m² a doxorubicin 15 mg/m² a délku HIPEC 90 min.

Závěr

Řada publikací ukazuje prioritu použití HIPEC v prevenci a léčbě (limitované) karcinomatózy žaludečního původu oproti klasické kombinaci operace a chemoterapie, jde ale prozatím o metodu experimentální. Na druhou stranu u pacientů s vyšším T stadiem (T3, T4), generalizací do uzlin (N1), s pozitivním cytologickým nálezem v peritoneální dutině, příp. s limitovanou karcinomatózou (PCI ≤ 10) lze zvážit indikaci k resekci doplněné HIPEC. Dosud publikované výsledky neukazují vyšší riziko pooperačních komplikací oproti skupině nemocných bez HIPEC.

Literatura

1. Rihuete Caro C, Manzanedo I, Pereira F et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with gastric cancer and peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44(11): 1805–1810. doi: 10.1016/j.ejso.2018.06.036.
2. Leiting JL, Grotz TE. Optimizing outcomes for patients with gastric cancer peritoneal carcinomatosis. *World J Gastrointest Oncol* 2018; 10(10): 282–289. doi: 10.4251/wjgo.v10.i10.282.
3. Seshadri RA, Glehen O. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *Indian J Surg Oncol* 2016; 7(2): 198–207. doi: 10.1007/s13193-016-0502-8.
4. Hoskovec D, Varga J, Konečná E et al. Levels of CEA and Ca 19-9 in the sera and peritoneal cavity in patients with gastric and pancreatic cancers. *Acta Cir Bras* 2012; 27(6): 410–416.
5. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 2017; 20(1): 1–19. doi: 10.1007/s10120-016-022-4.
6. AWMF online. Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. [online]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009I_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2012-abgelaufen.pdf.
7. Modrá kniha České onkologické společnosti. Masarykův onkologický ústav 2019.
8. National Comprehensive Cancer Network. Gastric Cancer. NCCN Guidelines Version 2.2018. [online]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
9. Smyth EC, Verheij M, Allum Wn et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 5): 38–49. doi: 10.1093/annonc/mdw350.
10. De Manzoni G, Marrelli D, Baiocchi GL et al. The Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCG) guidelines for gastric cancer staging and treatment: 2015. *Gastric Cancer* 2017; 20(1): 20–30. doi: 10.1007/s10120-016-0615-3.
11. Alberto M, Brandl A, Garg PK et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy and its effect on gastric cancer-derived peritoneal metastases: an overview. *Clin Exp Metastasis* 2019; 36(1): 1–14. doi: 10.1007/s10585-019-09955-4.
12. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M et al. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding. *Ann Surg* 1988; 208(1): 36–41. doi: 10.1097/0000658-198807000-00005.
13. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(9): 2370–2377. doi: 10.1245/s10434-010-1039-7.
14. Coccini F, Cotte E, Glehen O et al. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(1): 12–26. doi: 10.1016/j.ejso.2013.10.019.
15. Yonemura Y, Canbay E, Li Y et al. A comprehensive treatment for peritoneal metastases from gastric cancer with curative intent. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42(8): 1123–1131. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.016.
16. Murata S, Kaide S, Kodama H et al. A propensity-matched analysis comparing hepatic recurrence after curative gastrectomy followed by adjuvant HIPEC to surgery alone for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl 15): 4056–4056.
17. Desiderio J, Chao J, Melstrom L et al. The 30-year experience – a meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2017; 79: 1–14. doi: 10.1016/j.ejca.2017.03.030.
18. Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H et al. Treatment of patients with peritoneal metastases from gastric cancer. *Ann Gastroenterol Surg* 2018; 2(2): 116–123. doi: 10.1002/ags3.12060.