

Role hypertermické intraperitoneální chemoterapie v léčbě pokročilého a recidivujícího ovariálního karcinomu

Richard Feranec, Josef Chovanec

Oddělení gynekologické onkologie, Klinika operační onkologie MOU a LF Masarykovy univerzity Brno

Ovariální karcinom představuje nejčastější příčinu úmrtí z gynekologických malignit. U většiny pacientek je nemoc diagnostikována v pokročilém stadiu s peritoneální karcinomatózou. Základem léčby je primární cytoredukční výkon s cílem dosažení mikroskopického rezidua s následnou systémovou léčbou chemoterapií. Potvrzuje se přínos intraperitoneální chemoterapie v primární léčbě. V současné době lze pozorovat rostoucí zájem o zhodnocení potenciálního přínosu radikální cytoredukční operace v kombinaci s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (HIPEC) v primární léčbě pokročilého ovariálního karcinomu i v terapii recidivující nemoci. Výsledky dosavadních studií jsou limitované a heterogenní, očekávají se výsledky III. fáze probíhajících prospektivních randomizovaných studií.

Klíčová slova: karcinom ovaria, HIPEC.

The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer

Ovarian cancer is the most common cause of death in gynaecological malignancies. The disease is diagnosed in advanced stage with peritoneal carcinomatosis in most cases. The treatment is based on primary cytoreductive surgery followed by chemotherapy. Benefit of intraperitoneal chemotherapy in frontline treatment has been confirmed. Currently, the increasing interest in potential benefit of radical cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in frontline ovarian cancer treatment and therapy of recurrences is noted. The results of recent trials are limited and heterogenous. Results of ongoing phase III prospective trials are expected.

Key words: ovarian cancer, HIPEC.

Úvod

Ovariální karcinom postihuje každoročně více než 200 tisíc žen na celém světě a způsobí celosvětově 125 tisíc úmrtí. V České republice je karcinom vaječníků diagnostikován u více než 1 000 žen za rok a dvě třetiny pacientek na toto onemocnění umírají. V roce 2014 bylo v ČR nově diagnostikováno celkem 1 007 nových případů karcinomu ovaria, což odpovídá incidenci 18,8 na 100 000 žen. Mortalita je dlouhodobě vysoká, v roce 2014 byla 14,2 na 100 000 žen, což představovalo celkem 759 případů (1). Celosvětově je pro ovariální karcinom typický pozdní záchyt. Až 2/3 pacientek přichází

v pozdním stadiu III a IV. Typické je vysoké procento rekurencí. Pouze 46–49 % pacientek s epiteliálním karcinomem vaječníků přežívá 5 let. Základem léčby je radikální operační výkon a systémová léčba chemoterapií založená na bázi platiny. V posledních letech se potvrzuje přínos implementace normotermické intraperitoneální chemoterapie do 1. linie léčby pokročilého onemocnění. Hledá se význam hypertermické intraperitoneální chemoterapie (HIPEC). Intraperitoneální aplikace chemoterapie umožňuje expozici spoře vaskularizovaných nádorových tkání vysokým koncentracím cytotoxických agents. Peritoneální bariéra limituje

systémový účinek a toxicitu chemoterapeutik. Vysoká teplota navíc vykazuje přímý cytotoxický efekt a potencuje penetraci chemoterapeutik do tumorózní tkáně i jejich vlastní antimitotický efekt. Hypertermie také redukuje buněčné mechanismy rezistence na platinu. HIPEC navazuje na radikální cytoredukční výkon s maximální snahou dosažení mikroskopického pooperačního rezidua. Existují dva přístupy k HIPEC. Uzavřená technika využívá k proplachu dutiny břišní zahřátým chemoterapeutikem systém hadic při zavřené laparotomii. Otevřená „Coliseum“ technika je založená na manuální distribuci farmaka v dutině břišní rukou chi-

Tab. 1. HIPEC v první linii léčby pokročilého ovariálního karcinomu – výsledky přežití

Autor	Počet pacientek	Medián OS	5leté přežití
Helm (2010)	20	58	
Pomel (2010)	31		67 % (2leté)
Deraco (2011)	26		61 %
Bakrin (2013)	92	42	17 %
Gonzalez Bayon (2013)	15	75	72 %

Tab. 2. Recentní klinické studie – HIPEC v primární léčbě karcinomu vaječníku

Název studie	Typ a fáze studie	Země	NCTRN
CHORINE	III. fáze, randomizovaná	Itálie	NCT01628380
CARCINOHIPEC	III. fáze, randomizovaná	Španělsko	NCT02328716
	III. fáze, randomizovaná	Nizozemí	NCT00426257
	II. fáze, randomizovaná	USA	NCT02124421

rurga. Standardní teplota proplachovacího média je 42 stupňů Celsia. Z chemoterapeutických agentů se používají především cisplatina, karboplatina, oxaliplatin, mitomycin a taxany (paclitaxel/doctaxel).

Mortalita a morbidita HIPEC

Toxicita HIPEC v kombinaci s cytoredukčním operačním výkonem narůstá a převyšuje riziko chirurgických komplikací, jako jsou intraperitoneální septické komplikace, leakage v oblasti anastomóz, krvácení apod. Komplikace specifické pro HIPEC jsou především hematologické, zvyšuje se též riziko renálního selhání v případě použití cisplatiny. Dle závěrů většiny současných review a studií, včetně velké francouzské multiinstitucionální observační studie zahrnující 566 pacientek, pooperační mortalita v souvislosti s radikálním cytoredukčním výkonem a HIPEC se pohybuje v rozmezí 0–5 % a závažná (grade III/IV) morbidita je udávána ve 40 % (2).

HIPEC v primární léčbě karcinomu ovaria

Standardní léčbou pokročilého ovariálního karcinomu je cytoredukční operace a chemoterapie. Zlatým standardem zůstává režim paclitaxel/CBDCA. Nejdůležitějším prognostickým faktorem v léčbě pokročilého ovariálního karcinomu je dle závěrů recentních studií dosažení mikroskopického pooperačního rezidua primární cytoredukční operací.

V roce 2014 byly publikovány výsledky studie autorů Rosen et al. Celkově 326 žen s pokročilým ovariálním karcinomem stadia FIGO IIIC a IV bylo randomizováno do ramene neadjuvantní chemoterapie s následnou odloženou operací (IDS) a do ramene primární cytoredukční operace s adjuvantní chemoterapií. Dosažení nulového pooperačního rezidua bylo vyšší ve

skupině neadjuvantní chemoterapie (50,1 %) ve srovnání s úspěšností cytoredukce ve skupině primární operace (41,5 %). Ve skupině po neadjuvantní chemoterapii bylo zaznamenáno 7leté přežití u 8,6 % pacientek, ve srovnání se 41 % přeživších pacientek po primární operaci. Byla prokázána závislost přežití na dosažení nulového rezidua. V selektované skupině pacientek s dosaženým R0 přežilo 7 let pouze 7,8 % pacientek po neadjuvantní chemoterapii ve srovnání se 73,6 % v rameni po primární operaci a adjuvantní chemoterapii (3). Na základě dostupných dat tak v současné době akceptovaný management pokročilého ovariálního karcinomu zahrnuje iniciační radikální operační výkon s cílem dosažení optimálního, nulového makroskopického rezidua, následovaný adjuvantní i.v. chemoterapií.

Efektivita přidání intraperitoneální chemoterapie k první linii systémové protinádorové léčby u pokročilého karcinomu ovaria byla demonstrována v několika velkých randomizovaných studiích (4, 5, 6). Landrum et al. zveřejnil data z III fáze studií GOG114 a GOG172 u pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem s mikroskopickým pooperačním reziduem po primárním cytoredukčním výkonu léčených sekvenčně i.v. plus i.p. chemoterapií. Publikovaný medián 110 měsíců znamená dosud nejlepší publikované výsledky celkového přežití (7). Navíc u stejné kohorty pacientek Tewari et al. prokázal, že 5leté přežití se zvyšuje s počtem podaných cyklů intraperitoneální chemoterapie (8).

Teoretickou výhodou HIPEC ve srovnání s normotermickou intraperitoneální chemoterapií se jeví možnost aplikace cytotoxického agenta do dutiny břišní přímo po operačním výkonu. Zvýšená teplota roztoku navíc sama vykazuje cytotoxický efekt a možnost destrukce mikroskopických tumorózních ložisek. Počet pacientek v referovaných studiích zaměřených

na evaluaci efektivity HIPEC v primární léčbě ovariálního karcinomu jsou v současné době limitované (tabulka 1). Čeká se na výsledky větších prospektivních randomizovaných studií (tabulka 2).

Recidivující ovariální karcinom a HIPEC

Recidivy karcinomu ovaria vykazují vysokou četnost. Do dvou let zrelabují téměř 2/3 pacientek. Základem léčby relapsů ovariálního karcinomu je systémová léčba chemoterapií. V posledních letech se upozorňuje na význam sekundární cytoredukční operace a upřesňují se i indikační kritéria. U 70 % rekurencí jsou přítomny známky karcinomatózy peritonea. Vzniká tak teoretický předpoklad pro využití HIPEC po radikálním operačním výkonu.

Role cytoreduktivních operačních výkonů u recidivujícího ovariálního karcinomu není striktně determinovaná s ohledem na nedostatek prospektivních randomizovaných studií. Dostupná data prokazují, že kompletní resekce rekurentní tumorózní masy vede k prodloužení přežívání. Dle závěrů AGO DESKTOP byla dosažena kompletní resekce v 79 % rekurencí. V případě peroperačního průkazu rozsáhlé karcinomatózy byla úspěšnost výrazně nižší (9, 10). Skórovací systém sekundárního debulkingu byl prezentován autorem Chi et al. (tabulka 3). Dosažení úplného odstranění tumoru se jeví nejsilnějším prediktivním faktorem celkového přežívání. Závěry německé skupiny AGO prokazují prodloužení celkového přežití po kompletní resekci platiny senzitivní recidivy onemocnění ve srovnání s případy ponechaného makroskopického rezidua (medián přežití 45 vs. 20 měsíců).

HIPEC v kombinaci s kompletní cytoredukcí u relabujícího karcinomu ovaria se jeví jako slibná metoda. Ačkoliv jsou referovány závěry většího počtu studií týkajících se využití HIPEC v této indikaci, jejich interpretace a srovnání je vzhledem k heterogenitě studií obtížné. Navíc, většina dostupných výsledků pochází z retrospektivních studií. Prognostickými faktory pro HIPEC v léčbě recidivujícího karcinomu ovaria se jeví Index peritoneální karcinomatózy (PCI), rozsah operačního výkonu a dosažené pooperační reziduum, PS pacientky, věk, přítomnost metastatického postižení lymfatických uzlin a iniciační odpověď na platinu. HIPEC u pacientek po cytoredukčním výkonu s ponecháním jiného než mikroskopického pooperač-

Tab. 3. Sekundární cytoredukční operace u recidivujícího ovariálního karcinomu (11)

DFI	Jedno ložisko	Více ložisek	Karcinomatóza
6–12 m	Doporučena SC	Zvažována	NE
12–30 m	Doporučena SC	Doporučena SC	Zvažována SC
Více než 30 m	Doporučena SC	Doporučena SC	Doporučena SC

DFI – disease-free interval; SC – sekundární cytoredukce

Tab. 4. HIPEC u recidivujícího ovariálního karcinomu

Autor	Medián PFS (měsíce)	Medián OS (měsíce)	5leté OS (%)
Bakrin (2013)		46	37
Spiliotis (2011)		19	50 (3leté)
Fagotti (2012)	26		68
Gori (2005)	57	64	
Kim (2010)			84
Helm (2010)		69	50
Roviello (2010)			58
Bae (2007)	56		66
Ryu (2004)	49	76	63
Brown (2015)		34	
Classe (2015)			38

PFS – progression free survival; OS – overall survival

ního rezidua je neefektivní nebo málo efektivní (12). V retrospektivní studii Bakrin et al. prezentoval výsledky léčby chemorezistentních i chemosenzitivních recidiv ovariálního karcinomu (474 pacientek). Medián celkového přežití (OS) byl 45,7 měsíců, 3leté přežití bylo popsáno u 59 % a 5leté přežití u 37 % případů. Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v celkovém přežití u pacientek v závislosti na délce DFI (2). Spiliotis et al. ve své práci sledoval roli cytoredukční operace a HIPEC s následnou systematickou chemoterapií versus schéma bez HIPEC u pacientek s recidivou ovariálního karcinomu. Medián přežití byl v obou skupinách 19,5 a 11,2 měsíců a 3leté přežití 50 % vs. 18 % v prospěch HIPEC. Tato studie srovnává výsledky dosažené u 24 pacientek s kontrolní skupinou bez randomizace (13). Fagotti et al. sestavil studii, ve které srovnal 30 případů s 37 kontrolními pacientkami s platina-senzitivním relapsem karcinomu vaječníku. Sledované pacientky podstoupily sekundární cytoredukční výkon a HIPEC. U kontrolní skupiny nenásledoval po radikálním chirurgickém výkonu HIPEC. Medián follow-up u sledované skupiny byl 46 měsíců, 36 měsíců u kontroly. Autoři zaznamenali 26 měsíců PFS ve sledované skupině ve srovnání s 15 měsíci kontrolní skupiny (14). V letech 2009–2013 bylo autorem Brown et al. léčeno 53 pacientek s recidivujícím ovariálním karcinomem pomocí radikálního operačního výkonu následovaného HIPEC. Z histologických typů převažoval serózní

karcinom (59 %). Medián počtu předchozích chemoterapeutických cyklů byl 5. Medián časového intervalu od poslední chemoterapie do HIPEC je udáván 42 týdnů. U jedné pacientky byla nemoc klasifikována jako platina refrakterní. Medián celkového přežití (OS) byl 34,1 měsíců. U pacientek s více než 2 předchozími režimy chemoterapie bylo OS 30,9 měsíců vs. 34,8 měsíců u pacientek léčených s méně než 2 liniemi chemoterapie. Celkové přežití nebylo ovlivněno histologickým typem tumoru. OS u platina rezistentních tumorů bylo 33,9 měsíců vs. 17,9 měsíců u platina senzitivních relapsů (15). V roce 2015 byly publikovány výsledky autorů Classe et al., jenž zařadili do své retrospektivní studie celkově 314 pacientek léčených v období 2001 až 2010 pro první recidivu ovariálního karcinomu. II. linie chemoterapie byla následována cytoreduktivní operací a HIPEC. Medián follow-up byl 50 měsíců, udávané 5leté celkové přežití je 38 %. Nebyl zaznamenán žádný rozdíl v přežití u platina senzitivních a rezistentních pacientek (16). Hotouras et al. publikoval v roce 2016 systematické literární review (PubMed/MEDLINE) týkající se HIPEC a recidivujícího ovariálního karcinomu. Do analýzy bylo zařazeno 16 studií s celkovým počtem pacientek 1 168. Většina studií byla v kategorii IV, pouze 4 studie ve III. a jedna ve II. kategorii. U pacientek, které byly léčeny sekundární cytoredukcí a HIPEC se pohybovalo celkové přežití (OS) v rozmezí 26,7–35 měsíců s disease-free survival 8,5–48 měsíců (17).

Je jednoznačné, že k vyhodnocení skutečného přínosu zařazení HIPEC do léčby recidivujícího ovariálního karcinomu jsou nutné výsledky prospektivních randomizovaných studií. V současné době se očekávají závěry III. fáze studie CHIPOR (Francie), designované k posouzení efektivity HIPEC v léčbě první, platina-senzitivní, recidivy ovariálního karcinomu. Publikace výsledků je předpokládána v roce 2018.

Závěr

Radikální cytoreduktivní operační výkon v kombinaci s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií má teoretické předpoklady pro zlepšení výsledků léčby pokročilého a recidivujícího karcinomu ovaria. Peritoneální dutina jako predilekční místo šíření ovariálního karcinomu včetně karcinózy představuje ideální teoretický cíl lokoregionální léčby. Morbidita a mortalita spojená s HIPEC v kombinaci s radikálním operačním výkonem zaznamenaná v dosavadních výsledcích studií je srovnatelná s morbiditou a mortalitou samotného cytoredukčního výkonu. Výsledky dosavadních case-control studií jsou slibné především v možném efektu u chemorezistentní nemoci. Každopádně, hodnocení výsledků dosavadních studií je velmi obtížné jak u primární léčby, tak u léčby recidivující nemoci. Většina dat týkajících se přežití pacientek s ovariálním karcinomem léčených HIPEC pochází z retrospektivních studií. Informace jsou nehomogenní, a jejich interpretace je obtížná. HIPEC tak v současné době není možné zařadit do guidelines pro standardní léčbu primárního, či recidivujícího ovariálního karcinomu. Dosud není evidentní, že HIPEC vede ke zlepšení prognózy u pacientek se zhoubným nádorem vaječníku. Dle nařízení AGO-OVAR skupiny v Německu není dokonce možné využít HIPEC v léčbě karcinomu ovaria, tuby, ani primárního peritoneálního karcinomu mimo prospektivní kontrolované studie, a to ani u primární léčby, ani v terapii recidivujícího onemocnění. Roli HIPEC v léčbě ovariálního karcinomu tak musí osvětlit probíhající prospektivní randomizované studie III. fáze, na výsledky kterých čekáme.

Tato práce byla podporována MZ ČR RVO (MOÚ, 00209805) a MŠMT-NPUI-LO1413.

LITERATURA

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. SVOD: Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masaryko-

va univerzita 2005, dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802–8861.

2. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and hyperthermic

intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39(12): 1435–1443.

3. Rosen B, Laframboise S, Ferguson S, et al. The impacts of neoadjuvant chemotherapy and of debulking surgery on survival from advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 134(3): 462–467.

4. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cyclophosphamide plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335: 1950–1955.

5. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.

6. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern cooperative Oncology group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1001–1007.

7. Landrum LM, Jawa J, Mathews CA, et al. Prognostic factors

for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013; 130(1): 8–12.

8. Tewari J, Jawa J, Salani R, et al. Long-term survival advantage of intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: an analysis of a Gynecologic Oncology Group ancillary data study. *Gynecol Oncol* 2013; 130(1): 4.

9. Harter P, et al. Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I Trial about risk factors, surgical implications and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(5): 1324–1330.

10. Harter P, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the multicenter intergroup study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer*, 2011; 21(2): 289–295.

11. Chi DS, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*, 2006; 109(9): 1933–1939.

12. Bakrin N, Cotte E, Golfier F, et al. Cytoreductive surgery

and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for persistent and recurrent advanced ovarian carcinoma: a multicenter, prospective study of 246 patients. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 4052–4058.

13. Spiliotis J, Vaxevanidou A, Sergouniotis F, et al. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of recurrent advanced ovarian cancer: a prospective study. *J BUON* 2011; 16(1): 74–79.

14. Fagotti A, Constantini B, Petrillo M, et al. Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a case control study on survival in patients with two year follow-up. *Gynecol. Oncol.* 2012; 127(3): 502–505.

15. Brown CK, Williams S, McNutt L, et al. Cytoreductive surgery (CRS) and HIPEC in recurrent platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2015; 137: 114.

16. Classe JM, Glehen O, Decullier E, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for first relapse of ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2015; 35(9): 4997–5005.

17. Hotouras A, Desai D, Bhan C, et al. Heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for patients with recurrent ovarian cancer: A systematic literature review. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2016; 26(4): 661–670.