

HIPEC – kazuistika ovariálního karcinomu

Gabriel Jelenek, Libor Němec, Magdalena Plch, Jana Kalvodová

Oddělení gynekologické onkologie, Klinika operační onkologie, Masarykův onkologický ústav Brno

Hypertermická intraperitoneální chemoterapie (HIPEC), jako možná součást radikální cytoredukční operace ovariálního karcinomu s odpovědí nebo se stabilním stavem po neoadjuvantní chemoterapii, si díky výsledkům průlomové studie od roku 2018 získává postupně více pozornosti. Je součástí managementu pacientek s ovariálním karcinomem s možností zařazení HIPEC k samotné operaci při dosažení R0 resekce.

Klíčová slova: HIPEC, ovariální karcinom, cytoredukce, IDS, hypertermie.

HIPEC – ovarian cancer case report

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), as a possible part of a radical cytoreductive surgery for ovarian cancer with response or stable state after neoadjuvant chemotherapy, from 2018 due to results of game changing study is getting more focus. As a part of management of patients with ovarian cancer with the possibility to add HIPEC to cytoreductive surgery with R0 resection.

Key words: HIPEC, ovarian cancer, cytoreduction, IDS, hyperthermy.

Úvod

HIPEC (hypertermická intraperitoneální chemoterapie) je součástí chirurgického přístupu v léčbě, je používána u určitých nádorů včetně ovariálního karcinomu. Oproti klasické chemoterapii aplikované systémově do žilního řečiště se jedná o aplikaci chemoterapie přímo do dutiny břišní.

Aplikace je součástí komplexního a intenzivního chirurgického výkonu, který je nabízen pacientkám po neoadjuvantní chemoterapii (3–4 série chemoterapie), a to u těch s odpovědí na chemoterapii nebo se stabilním nálezem. Samotný výkon po neoadjuvantní chemoterapii je v rozsahu buď intervalové cytoredukční operace (interval debulking surgery, IDS), nebo splňuje kritéria pro HIPEC, kdy u karcinomu ovaria ve III. stadiu, bezprostředně po IDS při dosažení R0 resekce nebo optimální cytoredukci (< 10 mm), dochází k intraperitoneální aplikaci chemoterapie. Jako chemoterapeutikum se užívá monoterapie cisplatina 100 mg/m² (2). Aplikace tiosulfátu sodního předchází aplikaci cisplatin k ochraně ledvin v průběhu HIPEC. Samotné prove-

dení IDS má smysl pouze v případě možnosti dosažení makroskopického R0 rezidua, nebo při dosažení optimální cytoredukce (< 10 mm reziduálního tumoru). Celková délka IDS spolu s HIPEC dle jednotlivých studií byla v rozsahu 300 až 600 minut, zpravidla daný výkon vyžaduje dlouhou periodu zotavení (medián délky hospitalizace ve studiích byl 8 až 24 dní) a je mnohdy nabízen ve specializovaných onkogynekologických centrech s centralizací výkonů. Intraoperativní a postoperativní mortalita (do 30 dní od operace) se pohybuje v rozmezí 0–7 %. Pooperační chirurgické komplikace byly v rozsahu 9–40 % pacientek.

HIPEC začíná cytoreduktivním výkonem (IDS), většinou po neoadjuvantní chemoterapii (NACT), kdy jsou z dutiny břišní odstraněny všechny volným okem viditelné nádorové hmoty se snahou o dosažení makroskopického R0 resekce v dutině břiše pánvi a retroperitoneu (nepřítomnost volným okem viditelného pooperačního rezidua nádoru). Alternativní načasování IDS je možné dle individuálního uvážení a okolností. Takzvaná R0 resekce je nejdůležitější faktor celého výkonu,

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(5):311-314

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.064>

Článek přijat redakcí: 28. 8. 2024

Článek přijat k tisku: 7. 10. 2024

MUDr. Gabriel Jelenek

gabriel.jelenek@mou.cz

po kterém přichází na řadu samotný HIPEC. Hned po radikálním operačním výkonu následuje přímá aplikace zahříváné chemoterapie do dutiny břišní (perfuze), umožňující lokální, tedy vyšší koncentraci chemoterapeutika s menším množstvím systémových vedlejších účinků.

Klinické studie ukázaly, že HIPEC může zlepšit DFS u některých pacientek s pokročilým a rekurentním ovariálním karcinomem, může zlepšit celkové přežití (overall survival, OS) v porovnání s tradiční léčbou a také může snížit riziko recidivy.

Při IDS je nutné provedení hysterektomie s oboustrannou adnexektomií. Zpracování tub je dle protokolu SEE-FIM. V případě zjištění okultní malignity nebo STIC tuby je nutný následný manažment. V případě adhezí ovaria k peritoneu je nutná resekce i s adhezovaným peritoneem. Je potřeba provést vizualizaci všech peritoneálních povrchů, rozvolnění všech míst s adhezemi, které by mohly skrývat ložiska metastatického šíření nádoru s nutnou resekci nebo extirpací. Minimálně infrakolická omentektomie, v případě nutnosti i suprakolická. Suspektní, zvětšené nebo podezřelé lymfatické uzliny s metastatickým šířením by měly být odstraněny také. U operace je potenciálně nutná střevní resekce, appendektomie, stripping bránice, splenektomie, deperitonealizace pánve a dutiny břišní, cystektomie, nebo resekce močového měchýře, resekce močovodu s uteroneocystostomií, parciální hepatektomie, parciální gastrektomie, cholecystektomie a je možné i provedení distální pankreatektomie. V případě iniciace operace a rozhodování se o IDS u nejasného nálezu je možné vstupně provést diagnostickou laparoskopii a zhodnotit celou dutinu břišní a pánev dříve, než přistoupíme k laparotomii. Tento postup nám umožní rozhodnout, zda je IDS po NACT již vhodná a s možností dosažení R0 nebo optimální cytoredukce.

Po samotné operační části je zahrátý roztok chemoterapie při teplotě 41–43 °C zaveden do dutiny břišní. Chemoterapie cirkuluje v dutině břišní po dobu 60–90 minut, umožňuje **zvýšenou a tedy více efektivní penetraci chemoterapie** do všech mikroskopických ložisek nádoru (vyšší teplota zlepšuje propustnost buněčných membrán

nádorových buněk), **zlepšení cytotoxicity, tedy přímého účinku chemoterapeutika na nádorovou buňku** inhibicí opravy DNA nádorových buněk (vyšší teplota zlepšuje cytotoxický efekt chemoterapie), cílí na imunitní odpověď (hypertermie může stimulovat imunitní odpověď vůči nádorovým buňkám). Po dosažení perfundovaného času je chemoterapie z dutiny břišní vypuštěna a operační výkon je následně ukončen. Teplo zlepšuje efektivitu chemoterapie zvýšením absorpce samotného roztoku chemoterapie, tedy přímým usmrcením nádorových buněk. Tím, že nádorové hmoty jsou lokalizované v dutině břišní, může být použita vyšší koncentrace chemoterapie bez systémových vedlejších účinků typicky asociovaných s nitrožilní aplikací chemoterapie.

Zvýšení nitrobřišní teploty je spojeno s určitými riziky, jsou ale vyvinuty metody k dosažení pouze minimální elevace teploty ve zbytku lidského těla v době perfuze hypertermické chemoterapie.

HIPEC se nejčastěji používá u následujících typů ovariálního karcinomu

Pokročilý ovariální karcinom s peritoneální diseminací: HIPEC se standardně používá v případech, kde ovariální karcinom metastazuje na peritoneum. Nebo jde tedy o pokročilá stadia (III a IV) již v době určení primární diagnózy, jako i v případě, kdy se nádory šíří na peritoneum, nebo také v případě recidivy.

Zvážení: operace dle histologického subtypu (HIPEC je nejvíce účinný u EOC, hlavně u těch šířících se na peritoneum).

1. Epiteliální ovariální karcinomy:

High-grade serózní karcinom (High grade serous carcinoma, HGSC). Nejčastější a agresivní forma epitheliálního ovariálního karcinomu (epithelial ovarian cancer, EOC), častokrát diagnostikována v pokročilém stadiu onemocnění, tedy v době rozsevu po dutině břišní. HGSC je nejčastější typ ovariálního karcinomu léčený pomocí HIPEC a to hlavně v případě pokročilého onemocnění (stadium III a IV) nebo v případě recidivy.

Endometroidní karcinom (endometrial cancer, EC). Tento subtyp může být také léčen pomocí HIPEC, hlavně v případě pokročilého rozsevu s postižením peritonea.

Clear cell karcinom (clear cell carcinoma, CCC). Méně častý, může být také zvažován k léčbě pomocí HIPEC v případě postižení peritoneální dutiny.

Mucinózní karcinom (mucinous carcinoma, MC). Používá se u pokročilých stadií, hlavně v případě postižení dutiny břišní, i když je méně častý.

2. Rekurentní ovariální karcinom: HIPEC je častokrát zvažován u pacientek s rekurentním ovariálním karcinomem, hlavně v případě recidivy onemocnění v dutině břišní po primární odpovědi na léčbu. To zahrnuje případy recidivy izolované na peritoneum, kdy se cytoreduktivní operací očekává odstranění většiny viditelných ložisek nádoru.
3. Peritoneální karcinomatóza ovariálního karcinomu: jde o rozsáhlou diseminaci ovariálního karcinomu na peritoneu. HIPEC je hodnotný hlavně v manažmentu peritoneální karcinomatózy spojené s ovariálním karcinomem, vzhledem k tomu, že léčba může cílit na mikroskopické reziduální onemocnění po cytoreduktivní operaci.
4. Primární peritoneální karcinom: se chová obdobně jako EOC a je častokrát léčen identicky jako EOC. HIPEC zde může být aplikován v případě peritoneální karcinomatózy, hlavně v případě, kdy onemocnění široce postihuje dutinu břišní.

Rozsah postižení: pacientky s masivním postižením dutiny břišní, ale limitujícím postižením mimo dutinu břišní, jsou nejvhodnějšími kandidátkami.

Redukce nádorové masy: úspěch HIPEC je úzce spjatý s efektivitou cytoreduktivní operace, tedy s odstraněním co největšího rozsahu nádorové masy a tím maximalizací vlivu zahříváné chemoterapie na zbylé nádorové buňky.

Selekce pacientů: ne všechny pacientky jsou potenciální kandidátky k HIPEC. Rozhodnutí je založeno na faktorech jako rozsah postižení, celkový performance status, odpověď na primární léčbu.

Typy nádorů, u kterých je HIPEC možné použít

Ovariální karcinom (HIPEC se často používá u pokročilých stadií, hlavně při diseminaci

onemocnění v dutině břišní a na peritoneu), **kolorektální karcinom** (hlavně v situacích, kdy nádor metastazuje do peritonea), **peritoneální mezoteliom** (vzácný nádor postihující peritoneum), **pseudomyxoma peritonei** (vzácné onemocnění spojeno s přítomností mucin produkujících nádorů v peritoneální dutině).

Benefity HIPEC: zlepšení přežití: klinické studie ukazují, že HIPEC může signifikantně zlepšit míru přežití u selektované skupiny pacientek, hlavně v kombinaci s cytoreduktivním výkonem. Redukce rekurence: cílením na zbylé mikroskopické nádorové buňky po operaci může HIPEC snížit riziko rekurence onemocnění.

Cílená léčba HIPEC umožňuje vyšší koncentraci chemoterapie v dutině břišní, minimalizuje typické vedlejší účinky spojené se systémovou léčbou. Rizika spojená s rozsáhlým operačním výkonem, riziko infekce, krvácení, komplikací spojených s anestezií. Toxicita i navzdory lokalizované aplikaci chemoterapii může dojít k určité systémové absorpci a ke vzniku a projevům vedlejších účinků jako nauzea, zvracení a únava. Prodloužená délka zotavení, která často vyžaduje týdny, někdy i měsíce k plné rekonvalescenci a to vzhledem k rozsahu a intenzitě léčby.

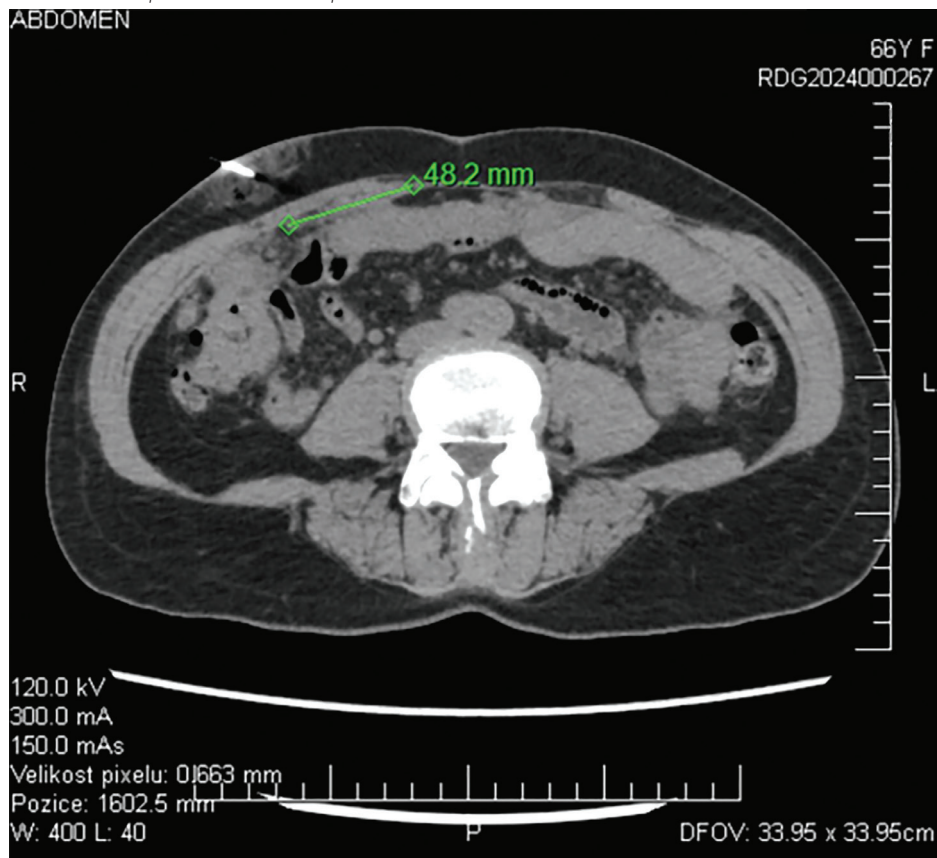
Selekce pacientek v celkově dobrém zdravotním stavu s možností zvládnout rozsáhlý operační výkon a následnou hypertermickou aplikaci chemoterapie. Dalším faktorem je limitovaný rozsah onemocnění. Nejlepší výsledky pacientek podstupujících HIPEC jsou u těch, kde je onemocnění lokalizováno na dutinu břišní a je možné jej i chirurgicky odstranit. Určité histologické typy onemocnění mají lepší léčebnou odpověď na HIPEC.

Data ohledně aplikací HIPEC po NACT ukazují ve výsledcích na zvýšenou toxicitu. Jakkoliv 2 prospektivní randomizované studie ukazují na benefit použití HIPEC v léčbě pacientek (3, 4).

Kazuistika

Pacientka s anamnézou 2 měsíců trvajícího pocitu plnosti břicha a zvětšování objemu dutiny břišní, s jinak pravidelnými kontrolami u gynekologa, byla referovaná z regionální nemocnice do Masarykova onkologického ústavu při subjektivních potížích pro nález ascitu dutiny břišní, RTG obrazu fluidothoraxu, UZ nejasného nálezu na pravém ovariu solidně-cystické vaskularizované laločnaté léze o velikosti 45 mm

Obr. 1. CT biopsie tumor infiltrátu peritonea



v průměru a elevací Ca 125 na 395,9 mmol/L. CT dutiny břišní bez pozoruhodního nálezu, pouze ascites. Vstupně laboratorně Ca 125 518 mmol/l, HE4 2211,2 mmol/l, s mírnou anémií 102 g/l. Provedena punkce ascitu s potvrzenými nádorovými buňkami v ascitu. CT biopsie omenta s nálezem metastázy high-grade serózního karcinomu v punkci omenta, ovariálního origa. Nelze vyloučit ani eventuální primární peritoneální origo. U pacientky byla následující den zahájena neoadjuvantní chemoterapie v režimu Taxol/CBDCA AUC 5 v rozsahu 4 sérií s následním přeshetřením v rozsahu CT hrudník/břícho/páneve s nálezem velikostní regrese tumor infiltrace pravého ovaria, výraznou regresi množství ascitu, výrazné regresi plastronu omenta v mezogastriu vlevo, přetrvávají pouze drobná rezidua. U pacientky komisi pro gynekologické malignity byla indikována IDS – v případě kompletní cytoredukce ke zvážení HIPEC. U pacientky byl proveden rozsáhlý operační výkon trvající 12 hodin počínající diagnostickou otevřenou laparoskopií při peritoneálním nádorovém indexu 20 (peritoneal cancer index, PCI), cytoredukční operace v rozsahu: hysterektomie s oboustrannou adnexektomií, deperitonealizací pánve a dutiny břišní, omentektomie,

extirpace a argon koagulace drobných ložisek mezenteria, resekce sigmoidea se side-to-side anastomózou, shavingu rekta, appendektomie, aplikace HIPEC (cisplatina), dle citace z protokolu: zvykle zprava založeny 2 vstupní (bránice a malá pánev) a zleva 3 výstupní drény spolu s teploměry k bránici a do pánve. Sutura rány kožním staplerem, poté HIPEC procedura – cisplatina (100 mg/m²), 90 min. trojfázově (1/2 dávky chemoterapeutika v čase T0, 1/4 v čase T+30 min., 1/4 v čase T+60 min.), cirkulující objem 6 litrů, teplota roztoku 42 °C. Rozpuštění rány, revize dutiny břišní – bez známek krvácení. Extrakce lavážovacích drénů, do malé pánve založen drén, který vyveden v pravém hypogastriu. Sutura fascie a kůže (kožní stapler). Histologicky ve výsledku: karcinosarkom pravostranných adnex po neoadjuvanci s metastázami/rozsevem v podobě high grade serózního karcinomu, s postižením oboustranných adnex, stěny děložní, stěny sigmatu a stěny appendixu (s metastázou v periapendikální LU), omenta, peritonea CD i bránice. Nevýrazná regrese (TRG dle Mandarda 4). Klasifikace: Dg: C570 (morfolgie změněna na základě resekátu), pTNM(8): ypT3c, L0 V0, TRG: 4. Dle výsledku Komise pro gynekologické malignity bylo doporučeno do-

končení chemoterapie v zavedeném režimu v rozsahu 3–4 sérií dle tolerance s následním přešetřením a v případě kompletní odpovědi na léčbu (complete response, CR) dle RECIST 1.1 byla doporučena maintenance terapie PARPi. Vzhledem k výsledku genetické testace a negativní BRCA mutaci byla provedena ještě somatická testace z tkáně. V karcinosarkomu pravostranných adnex nebyla prokázána pa-

togenní varianta genu BRCA1/BRCA2, proto byla zahájena maintenance terapie přípravkem Zejula 200 mg denně. Remise omenocnění u pacientky trvá.

Závěr

HIPEC reprezentuje nadějnou komplexní volbu u selektovaných pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem, a to ve spojení s cyto-

reduktivním výkonem. Je ale potřeba individuálním onkologickým přístupem zhodnotit rozsah onemocnění a rozhodnout, zda je tato metoda léčby vhodná pro danou pacientku se zvážení výhod a rizik s tím spojených. Tak jak se výzkum rozvíjí, stoupá v současnosti význam HIPEC v léčbě ovariálního karcinomu a přináší tak naději pro pacientky s limitovanými možnostmi léčby.

LITERATURA

1. Vergote I, du Bois A, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree? *Gynecol Oncol.* 2013;128(1):6-11. doi: 10.1016/j.jgygno.2012.09.013. Epub 2012 Sep 21. PMID: 23006973.
2. Bhatt A, Glehen O, Zivanovic O, et al. The 2022 PSOGI International Consensus on HIPEC Regimens for Peritoneal Malignancies: Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2023;30(13):8115-8137. doi: 10.1245/s10434-023-13932-3. Epub 2023 Aug 10. PMID: 37561343.
3. van Driel WJ, 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. PMID: 29342393.
4. Spriggs DR, Zivanovic O. Ovarian Cancer Treatment - Are We Getting Warmer? *N Engl J Med.* 2018;378(3):293-294. doi: 10.1056/NEJMe1714556. PMID: 29342385.
5. Aronson SL, Lopez-Yurda M, Koole SN, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer (OVHIPEC-1): final survival analysis of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(10):1109-1118. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00396-0. Epub 2023 Sep

11. PMID: 37708912.
6. Lim MC, Chang SJ, Park B, et al. Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2022;157(5):374-383. doi: 10.1001/jamasurg.2022.0143. PMID: 35262624; PMCID: PMC8908225.
7. Chan JK, Brady MF, Penson RT, et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *New England Journal of Medicine.* 2016;374(8):738-748. doi: 10.1056/NEJMoa1516217.