

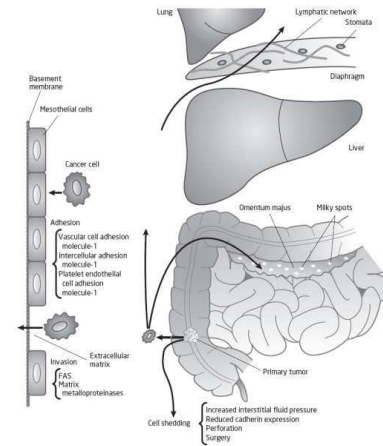


# Behandeling van Buikvlieskanker

WP Ceelen, MD, PhD, FACS  
GIHK, UZ Gent

# Overzicht

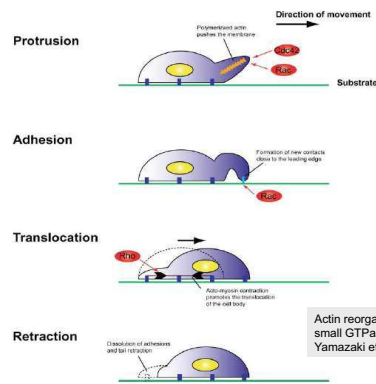
- Hoe ontstaat buikvlieskanker?
- Oorzaken
- Behandeling
  - Chirurgie
  - Intraperitoneale chemotherapie
  - HIPEC
  - Radiotherapie



# Hoe bewegen kankercellen in de buikholte?

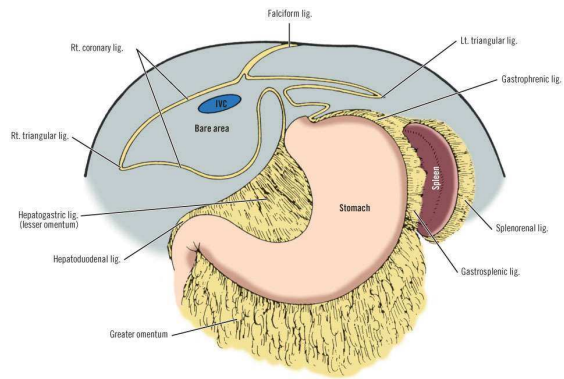
- Passief
  - Graviteit
  - Respiratoire beweging
  - Peritoneale ruimtes
- Actieve beweging

Voorspelbare 'stroom'



# Voorkeurslokaties voor PC

- Kleine bekken, ovaria
- Omentum majus
  - Vorm, oppervlak
  - Vaatkluwen
  - Groeistimulus door vetcellen
- Diafragma, vnl rechts



Copyright © 2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

## Oorzaken van Carcinomatose

- Primair
  - Maligne peritoneaal mesotheliom
  - Peritoneaal sarcoom
  - Desmoplastische ronde cel tumor
- Secundair
  - Pseudomyxoma peritonei ('Jelly belly'): appendix tumor
  - Coloncarcinoom
  - Ovariumcarcinoom
  - Zeldzaam: borst, melanoom

## Hoe komen kankercellen in de buikholte terecht?

- 'Shedding' van primaire tumoren
- Geperforeerde tumoren
- Via bloedbaan of lymfewegen
- Iatrogen: manipuleren, doorsnijden, aanprikken van tumor

## Buikvlieskanker en chirurgie

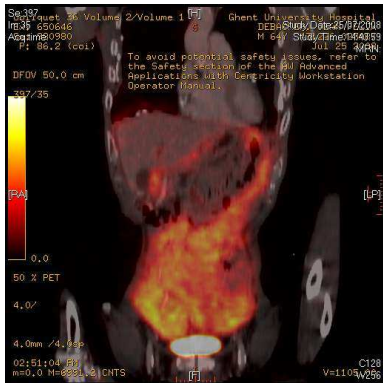
- Postoperatief: vrijstelling van groeifactoren die een rol spelen bij wondgenezing
  - ICAM-1
  - hepatocyte growth factor, VEGF, bFGF, etc
- Deze groeifactoren stimuleren tumorgroei

## Welke klachten worden door PC veroorzaakt?

- Meestal geen
- Tenzij laatstijdig
  - Ascites: opzetting van de buikholte
  - Obstructie

## Beeldvorming bij PC

- CT scan: eerste keuze
- Nodules <5-7 mm vaak gemist
- PET-CT: weinig gevoelig; niet specifiek minder dan 1 jaar postop
- Diagnostische laparoscopie



## Behandeling van buikvlieskanker

- Hangt af van:
  - Tumortype en -agressie
  - Aanwezigheid van ziekte buiten de buikholtte
  - Uitbreiding
  - Toestand van de patiënt
  - Wens van de patiënt

## Mogelijke behandelingen

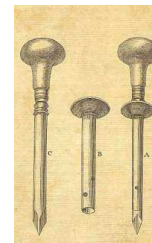
- Chemotherapie
- Chirurgie
- Chirurgie met postoperatieve intraperitoneale (IP) chemotherapie
- Chirurgie met hypertherme chemoperfusie (HIPEC) tijdens de ingreep
- Radiotherapie

## Chemotherapie

- Ovariumcarcinoom: combinatie IV en IP actiever dan IV alleen
- Coloncarcinoom: actief, maar duidelijk minder dan bij lever- of longmetastasen

III. *An Improvement on the Practice of Tapping; whereby that Operation, instead of a Relief for Symptoms, becomes an absolute Cure for an Ascites, exemplified in the Case of Jane Roman; and recommended to the Consideration of the Royal Society, by Christopher Warrick, of Truro, Surgeon.*

*Philosoph Trans 1744*



## Waarom intraperitoneale chemotherapie?

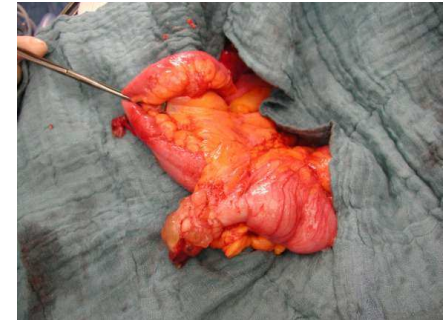
- 'Filter' tussen buikholtte en bloedbaan
- Laat toe veel hoger te doseren
  - Méér tumordodend effect
  - Minder bijwerkingen
- Rechtstreeks contact met tumorweefsel

## Waarom hypertherme chemotherapie?

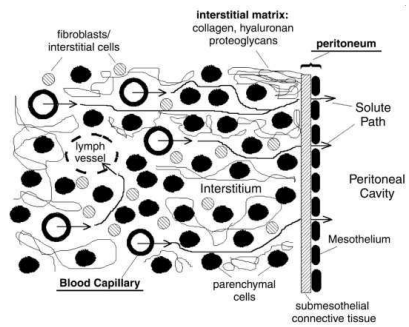
- Hyperthermie is *selectief toxisch* voor tumorcellen
- Hyperthermie versterkt de werking van sommige cytostatica (vnl platinum derivaten)
- Hyperthermie verhoogt penetratie van chemotherapie

## Waarom chemoperfusie tijdens dezelfde narcose?

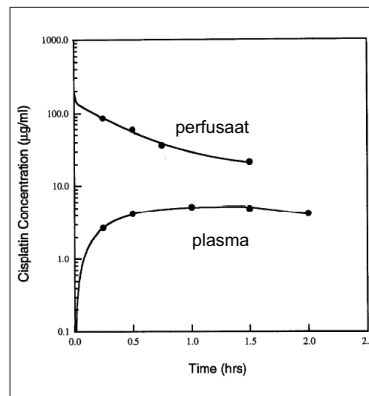
- Minimale tumorload → maximaal effect
- Geen vergroeiingen → optimale verspreiding



## Peritoneal – plasma barrier



Flessner Am J Physiol Renal Physiol 288: F433-F442, 2005



**Table 1.** Properties of cytotoxic agents used during intraoperative or early postoperative intraperitoneal chemotherapy

Drug	Molecular weight (Daltons)	Intraperitoneal dose (mg/m <sup>2</sup> )	Area under concentration-time curve ratio*	Drug penetration distance	Thermal enhancement
<b>Alkylating agents</b>					
Mitomycin C <sup>83</sup>	334.3	35	10–23.5	2 mm	+
<b>Platinum compounds</b>					
Cisplatin <sup>84</sup>	300.1	90–250	13–21	1–3 mm	+
Carboplatin <sup>85</sup>	371.3	350–800	1.9–5.3	0.5 mm	+
Oxaliplatin <sup>86</sup>	397.3	460	3.5	1–2 mm	+
<b>Antimicrotubule agents</b>					
Paclitaxel <sup>87</sup>	853.9	20–175	NA	More than 80 cell layers	Not studied
Docetaxel <sup>88</sup>	861.9	40–156	207	NA	+
<b>Topoisomerase interactive agents</b>					
Mitoxantrone <sup>89</sup>	517.4	28	15.2	5–6 cell layers	±
Doxorubicin <sup>90</sup>	543.5	60–75	162	4–6 cell layers	+
<b>Antimetabolites</b>					
5-Fluorouracil <sup>91</sup>	130.1	650	NA	0.2 mm	-

\*Only data referring to clinical studies with hyperthermic chemoperfusion + and - refer to observed (or not) thermal enhancement of efficacy. Abbreviation: NA, not available.

# Hoe verloopt een HIPEC procedure?

1. Cytoreductie – peritonectomie
2. Installatie perfusiesysteem
  - Inloop/uitloop drains; temperatuurprobes
  - Open of gesloten buik
3. Verwarmen tot 38°C - 43°C
4. Toevoegen chemotherapie; perfusie gedurende 30-90 min
5. Verwijderen perfusiesysteem en sluiten buik

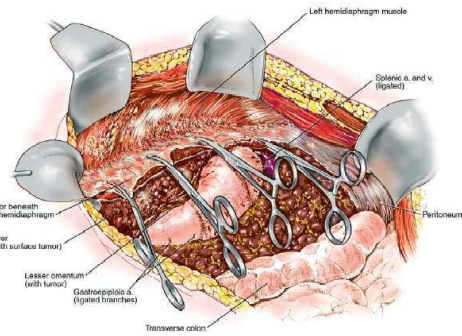
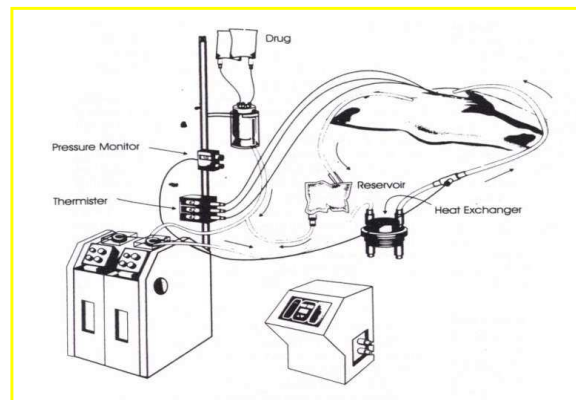
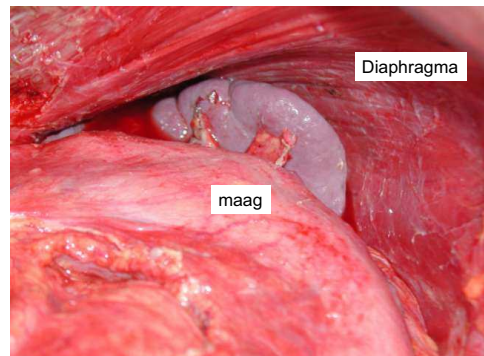
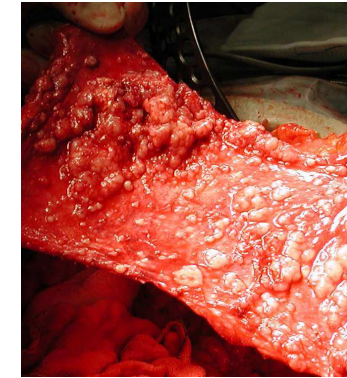
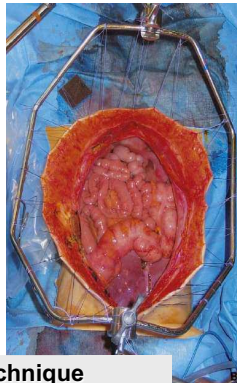


Fig. 6. Left subphrenic peritonectomy.



## Peritonectomie





'Coliseum' technique

Onco Lunch 20/10/2010

## Bijwerkingen van HIPEC

- **Lokale toxiciteit**
  - Bloeding door thrombopenie (oxaliplatin): zeldzaam
  - Verhoogde kans op naadlek
  - Langdurige maagpreze
- **Systemische toxiciteit**
  - Renaal (cisplatin)
  - Beenmerg (Mitomycine C)

Onco Lunch 20/10/2010

Journal of Surgical Oncology 2011;103:6-89

### Evaluation of Environmental Contamination by Platinum and Exposure Risks for Healthcare Workers During a Heated Intraperitoneal Perioperative Chemotherapy (HIPEC) Procedure

Journal of Oncology  
 Volume 2010, Article ID 649719, 4 pages  
 doi:10.1155/2010/649719

Research Article

### Is Platinum Present in Blood and Urine from Treatment Givers during Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy?

Onco Lunch 20/10/2010

## Indicaties voor cytoreductie/HIPEC

- Pseudomyxoma – appendixtumoren
- Laaggradige colontumoren
- 'Preventief': hoog risico tumoren
  - Geperforeerde tumoren
  - Krukenberg metastasen
- Ovariumcarcinoom
- Peritoneaal Mesothelioom
- (maagcarcinoom)

Onco Lunch 20/10/2010

VOLUME 28 · NUMBER 1 · JANUARY 1 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

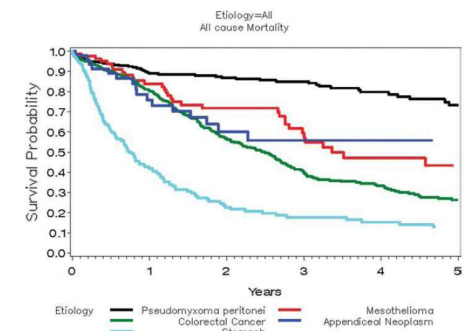
ORIGINAL REPORT

### Peritoneal Colorectal Carcinomatosis Treated With Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy: Retrospective Analysis of 523 Patients From a Multicentric French Study

*Dominique Elias, François Gilib, Florent Bourstie, François Quenet, Jean-Marc Bereder, Baudouin Mansueti, Gérard Lerimier, Pierre Dubé, and Olivier Glehen*

- mediane overleving 30 maanden
- Mortaliteit 3%; majeure complicaties 31%

Onco Lunch 20/10/2010



Glehen et al. Cancer 2010

Onco Lunch 20/10/2010

## Vergelijking met 'beste' IV chemotherapie

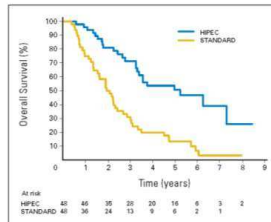


Fig 1. Overall survival of group receiving cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), and systemic treatment versus those receiving standard treatment.

Mediane overleving 63 versus 23 months (Elias et al. J Clin Oncol 2009;27:681)

## Wat voorspelt de overlevingsbenefit na HIPEC?

- Biologie van de tumor: laaggradig
- Lang interval met primaire behandeling
- Goede respons op chemotherapie
- Geen ascites
- Weinig of geen aantasting dundarm
- Volledige resectie mogelijk
- Adjuvante chemotherapie

## Resultaten @ UZ Gent

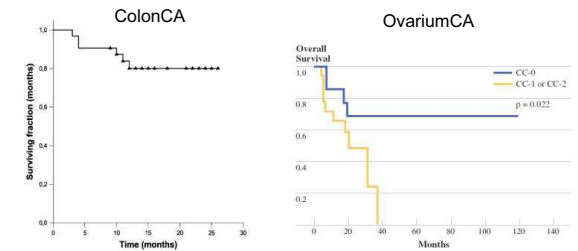


FIG. 8. Actuarial overall survival in 32 colorectal cancer patients.

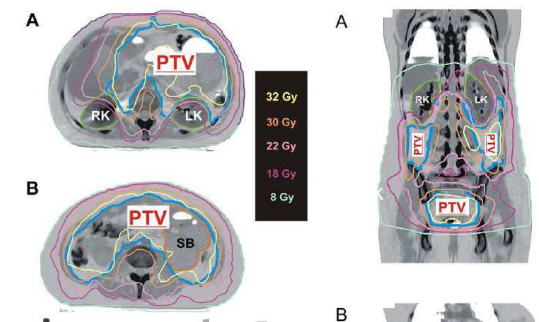
## Beperkingen van cytoreductie/HIPEC

- Toxiciteit – complicaties
- Beperkte contacttijd → enkel werkzaam indien geen of minimale tumorrest
- Patiëntselectie niet eenvoudig
- Methoden weinig gestandaardiseerd

## Toekomst

- Chemotherapie specifiek voor IP gebruik, vb nanocarriers
- Verlengde postoperatieve toediening
- Multimodale behandeling: perioperative therapie met chemo/biologicals

## Radiotherapie: Whole Abdominopelvic Radiotherapy met IMAT (WAPRT)





[www.surgery.ugent.be](http://www.surgery.ugent.be)