

Különböző eredetű peritoneális karcinomatózisok multimodális kezelése

Doktori tézis

Dr. Ács Miklós Imre

Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Semmelweis Egyetem



Konzulens: Dr. Ruttkay Tamás, Ph.D., egyetemi oktató

Hivatalos bírálók: Dr. Káposztás Zsolt, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Csibi Noémi, Ph.D., egyetemi tanársegéd

Komplex vizsgabizottság elnöke: Dr. Tóth Miklós, Ph.D., D.Sc.,
egyetemi tanár

Komplex vizsgabizottság tagjai: Dr. Lakatos Kinga, Ph.D.,
főorvos
Dr. Cseh Áron, Ph.D., egyetemi
oktató

Budapest
2022

Tartalomjegyzék

1 Bevezetés.....	3
2 Célkitűzés.....	4
3 Módszerek.....	5
4 Eredmények.....	6
5 Megbeszélés.....	9
6 Következtetések.....	11
7 Saját publikációk jegyzéke.....	13

1 Bevezetés

A peritoneális karcinómákhoz sorolandók a peritoneumból származó primer tumorok, valamint más szolid tumorokból, például vastagbél-, gyomor- és petefészekrákból származó, peritoneális áttétek is. Ez utóbbinak régebben gyógyíthatatlannak és a betegség végső stádiumának tekintették, és kizárólag palliatív szándékkal kezelték.

A citoreduktív műtét (CRS) és a hipertermikus intraperitoneális kemoterápia (HIPEC) együtt való alkalmazása a közelmúltban jelent meg a peritoneális áttétek kezelési lehetőségeként. A kezelés során először a szóródott tumorszövet teljes, makroszkópos reszekciója történik, majd pedig a hátramaradt, mikroszkopikus méretű tumorsejteket hipertermikus intraperitoneális kemoterápia alkalmazásával pusztítják el.

A kezelés esetében a legfontosabb pozitív prognosztikai tényezők az elvégzett citoredukció teljessége és a peritoneális betegség kiterjedése. Az előbbit a citoredukció teljességének értékével (CC), az utóbbit pedig a peritoneális rákindex segítségével (PCI) mérik.

2 Célkitűzés

Manapság citoredukció céljából végzett felhasi peritonektomiát leggyakrabban transzperitoneálisan végzik, míg az extraperitoneális útvonal a háttérbe szorul a lehetséges előnyök ellenére is. Ennek oka, hogy az utóbbinak magasabb halálozási rátát tulajdonítanak az operáció komplexitása és létfontosságú struktúrák közelsége miatt. Viszont ez a következtetés megalapozatlan, hiszen eddig még nem jelent meg tanulmány a két technika összehasonlításával kapcsolatban. Ezen kívül a gyógyulást és a hosszú távú túlélést előrejelző tulajdonságokról is keveset tudunk peritoneális áttétek esetében. Ezekre a kérdésekre kettő tanulmány által kíván a jelen szakdolgozat rálátást adni a peritoneális áttétek kezelésének optimalizálása érdekében.

Az első, leíró vizsgálat a jobb felhasi peritonektómia technikájára összpontosít az előrehaladott petefészekrák sebészeti kezelésének keretében, míg a másik multacentrikus vizsgálat célja a peritoneálisan metasztatizált kolorektális karcinóma hosszú távú túlélőinek klinikopatológiai elemzése.

3 Módszerek

Az első vizsgálatba összesen 64 petefészekrákos beteget vontunk be. A vizsgálatban résztvevő 64 betegből 55-nél (86%) végeztünk HIPEC-et a CRS után zárt hasi technikával. A kezelés 75 mg/m² ciszplatinnal és 15 mg/m² doxorubicinnel 42°C-on történt 60 vagy 90 percen keresztül (ez a különbség a vizsgálati időszak alatt megváltozott irányelvekből fakad). A vizsgálat során összehasonlítás céljából részletes leírásra került a jobb felső kvadránsban extraperitoneális módszerrel végzett peritektómia, a műtét kimenetele pedig retrospektív módon került kiértékelésre.

A második vizsgálat a kolorektális eredetű peritoneális karcinózis hosszú távú túlélőinek klinikopatológiai jellemzőit értékelte ki. A vizsgálatban hét ország képviselőjében 13 intézmény képviseltette magát, s 1455 beteg részesült citoreduktív műtétben 1985 és 2015 között. Közülük 206 (14,2%) páciens minősült hosszú távú túlélőnek és került be a vizsgálatba. E tanulmány célja ezeknek a ritka betegeknek a bemutatása és jellemzőik leírása volt. Ez a tanulmány az eddig legkiterjedtebb kutatás a témában.

4 Eredmények

Az első kutatás során, tekintettel a csak CRS-t alkalmazó csoport kis betegszámára (n=9; 14%), nem választottuk szét a két vizsgálati csoportot. A 64 petefészekrákos beteg 72%-a elsődleges citoreduktív operációban részesült. A primer petefészekrákkal diagnosztizált betegek a Nemzetközi Szülészeti és Nőgyógyászati Szövetség (FIGO) IIIC-IV stádiumú betegségben szenvedtek. A fennmaradó 28%-ban másodlagos vagy harmadlagos citoreduktív műtétet végeztünk (15%, illetve 13%). A rekeszizom reszekciójára a recidiváló petefészekrákos betegek 44%-ánál és a primer betegek 17%-ánál volt szükség. Ezt az eljárást 16 betegnél (25%) végeztük el összesen. A jobb felső kvadráns tumoros érintettségét minden betegnél teljesen reszekáltuk. A műtét utáni rekeszizomműtéttel kapcsolatos rövid távú szövődmények 30 betegnél (47%) fordultak elő. A leggyakoribb szövődmény a mellkasi folyadékgyülem volt, amely 64 betegből 21-nél (32%) alakult ki a műtét utáni időszakban. A posztoperatív mellkasi drenázs behelyezése 5 betegnél (8%) vált szükségessé, míg 10 betegnél (15%) thoracocentézist végeztünk. Ezenkívül 6 esetben (9%) a mellkasi folyadékgyülemet gyógyszeres kezeléssel

szüntettük meg. 34 esetben (53%) végeztük el az intraoperatív mellkascső behelyezését. A Clavien-Dindo III. és IV. fokozatú súlyos szövődmények a betegek 34%-ánál (n=22), illetve 3%-ánál (n=2) fordultak elő.

A második vizsgálat során a 206 hosszútávú túlélő közül 84-nél gyógyulást figyeltünk meg. A peritoneális metasztázist tekintve 89 betegnél (43,2%) szinkron metasztázist, míg 93 betegnél (45,1%) metakron metasztázist regisztráltunk. 149 betegnél (72,3%) szövettanilag jól vagy közepesen differenciált adenokarcinóma, illetve 50 betegnél (24,3%) mucinózus, 6 betegnél (2,9%) pedig rosszul differenciált és/vagy pecsétgyűrűsejtes karcinóma fordult elő. A patológiai feldolgozás során nyirokcsomó-metasztázis 123 betegnél (59,7%) bizonyosodott be. A nyirokcsomó-metasztázisokkal rendelkező hosszú távú túlélők között a peritoneális metasztázisok 62 esetben (50,4%) szinkron, 56 esetben (54,5%) metakron, 5 esetben (4,0%) pedig ismeretlen módon fordultak elő.

A 206 beteg peritoneális rákindexének mediánja 4 volt (interkvartilis tartomány (IQR), 2-7). A PCI-t kategorizálva ebben a

kohorszban 169 beteg (82,0%) PCI-je ≤ 10 , 23 (11,2%) PCI-je 11 és 20 között mozgott, míg 4 beteg (3,1%) PCI-je ≥ 21 volt. A PCI vékonybél régióinak medián pontszáma (SB-PCI) 0 (IQR, 0-2) volt. 130 betegnél (63,6%) az SB-PCI 0 volt, 51 betegnél (24,8%) 1 és 4 között mozgott, és 9 betegnél (4,4%) ≥ 5 volt. Teljes citoredukciót (CC-0) 180 betegnél (87,4%), CC-1-et 22 betegnél (10,7%), és CC-2-reszekciót 2 betegnél (1,0%) értünk el. 151 beteg (73,3%) részesült HIPEC kezelésben.

A Clavien-Dindo osztályozás szerinti súlyos szövődmények (\geq IIIA fokozat) 38 kolorektális karcinómás betegnél (18,4%) fordultak elő: 31 betegnél intraabdominális, 7 betegnél pedig extraabdominális szövődményként. Posztoperatív adjuváns szisztémás kemoterápiában 149 beteg (72,3%) részesült.

5 Megbeszélés

Az első tanulmányban bemutatott extraperitoneális peritonektómia számos előnnyel járhat a hagyományos transzperitoneális megközelítéshez képest jobb felhasi peritonektómia során. A két műtéti technika közötti legjelentősebb különbség azonban akkor a legszembetűnőbb, amikor a daganatos betegség a Glisson-kapszulát is érinti. A transzperitoneális megközelítésnél a daganatos lemez két oldalát, amely a hashártyából és a májkapszulából áll, elválasztják egymástól, ami feleslegesen bonyolítja az eljárást. Mivel a tumoros környezetben való tájékozódás rendkívül nehéz, a fő érrendszeri struktúrákat a máj hilumából kiindulva cranialisan kell azonosítani. Ezzel szemben az extraperitoneális megközelítésnél elkerülhető a tumoros szövetben történő operáció, hiszen a teljes beavatkozás az embriológiai anatómiai rétegben történik a fontos érstruktúrák folyamatos vizualizálása mellett. Ebben az esetben a preparáció a vena cava inferior felső része mentén folytatódik, amíg a jobb májvéna hátsó falát meg nem találjuk.

A retrospektív, nemzetközi, multicentrikus vizsgálatunkban a HIPEC-kel kombinált CRS-sel kezelt, hosszú távú kolorektális

karcinómás túlélők kohorszát mutattuk be, akiknél peritoneális metasztázis fordult elő. A vizsgálat során bebizonyosodott, hogy a HIPEC alkalmazása nélkül is elérhető a teljes gyógyulás, viszont az adatokból nem derül ki, hogy a kombinált terápia javítja-e a túlélési rátát a csak CRS-sel való kezeléssel szemben. A vizsgálat feltárta, hogy az alacsony peritoneális rákindex és teljes citoredukció a hosszú-távú túlélés indikátorai, viszont ezek hiánya sem zárja ki a gyógyulás lehetőségét. A vékonybél érintettsége viszont negatív prognózist von maga után. Illetve, néhány beteg, akiknek rossz kimenetelt jósoltak, elérték az 5 éves túlélési határt. Közülük a nyirokcsomó-áttétes betegek a hosszú-távú túlélők több, mint felét tették ki.

6 Következtetések

A peritoneális karcinomatózis egyik predilekciós lokalizációja elsődleges és recidiváló petefészekrák esetén a jobb felső hasüreg és a jobb oldali subphrenium, így a teljes citoredukció elérése érdekében elkerülhetetlen a peritonektómia és/vagy a rekeszizom reszekciója. A bemutatott extraperitoneális felső kvadránsi peritonektómia egy megvalósítható és hatékony módszer a rekesz peritoneális karcinomatózisának kezelésére petefészekrákos betegeknél. Számos előny tapasztalható a hagyományos transzperitoneális megközelítéshez képest, magas arányú teljes citoredukciót tesz lehetővé, egyszerűsített technikai kivitelezéssel.

A vastagbélrák hosszú távú túlélői általában alacsony peritoneális rákindexet/vékonybél-peritoneális rákindexet mutattak, és magas arányú komplett citoredukcióban (CC-0) részesültek. További kutatásokra van szükség annak vizsgálatára, hogy mely prognosztikai tényezők befolyásolják a vastagbélrákos betegek hosszú távú túlélését és gyógyulását.

A citoreduktív műtét (CRS) hipertermikus intraperitoneális kemoterápiával (HIPEC) kombinálva a különböző eredetű peritoneális karcinózisban szenvedő, gondosan szelektált betegek

kezelési lehetőségét jelenti. A folyamatban lévő prospektív randomizált vizsgálatok a jövőben fényt deríthetnek a HIPEC szerepére a multimodális ellátás keretében. Addig is a hipertermikus intraperitoneális kemoterápiával végzett citoreduktív műtétet klinikai vizsgálatokon kívül csak erre specializált központokban, szelektált betegek esetében ajánlott végezni.

7 Saját publikációk jegyzéke

Értekezés alapjául szolgáló közlemények:

1. Kamada Y, Hida K, Yonemura Y, Sugarbaker PH, Ghabra S, Ishihara S, Nagata H, Murono K, Goi T, Katayama K, Morikawa M, Rau B, Piso P, **Acs M**, Coccolini F, Canbay E, Hsieh MC, Bhatt A, Bonnot PE, Glehen O. (2021) The Characteristics of 206 Long-Term Survivors with Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer Treated with Curative Intent Surgery: A Multi-Center Cohort from PSOGI. *Cancers (Basel)*, 13(12): 2964.

Impakt faktor: 6,575

2. **Acs M**, Leebmann H, Häusler S, Harter P, Piso P. (2022) Extraperitoneal Approach During Peritonectomy in the Right Upper Quadrant for Peritoneal Metastases from Ovarian Malignancies. *In Vivo*, 36(1): 341-349.

Impakt faktor: 2,406

Egyéb közlemények:

1. **Acs M**, Häusler S, Lighvani HR, Zustin J, Piso P. (2021) Malignant Struma Ovarii Treated With Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *In Vivo*, 35(6): 3591-3596.

Impakt faktor: 2,155

2. **Acs M**, Piso P, Prader S. (2022) Current Status of Metastatic Cardiophrenic Lymph Nodes (CPLNs) in Patients With Ovarian Cancer: A Review. *Anticancer Res*, 42(1): 13-24.

Impakt faktor: 2,435

3. **Acs M**, Halmy L, Isgandarova S, Blaj S, Gerken M, Hormann B, Piso P. (2022) Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy With Cisplatin and Doxorubicin for 90 Minutes Versus 60 Minutes After Cytoreductive Surgery (CRS). Does the 30-Minute Difference Matter? A Comparative Study in a High Volume Centre. *Anticancer Res*, 42(2): 1019-1029.

Impakt faktor: 2,435

4. **Acs M**, Dadras A, Blaj S, Leebman H, Piso P. (2022) Selection Criteria for Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy With Special Emphasis on Laparoscopy as an Efficient Tool. *In Vivo*, 36(3): 1367-1374.

Impakt faktor: 2,406

5. **Acs M**, Gerken M, Gajic I, Mayr M, Zustin J, Piso P. (2022) Ten-year single-center experience with treatment of primary diffuse malignant peritoneal mesothelioma (DMPM) by cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Langenbecks Arch Surg*, nyomtatásban. Elérhető: <https://europepmc.org/article/med/35732846>

Impakt faktor: 2,895

6. Rajha A, Piso P, Halmy L, Panczel I, Nedelcut D-S, Herold Z, Szasz AM, **Acs M**. (2022) Rare Histologies and Infrequent Indications for Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Anticancer Res*, 42(7): 3681-3692.

Impakt faktor: 2,345

Összesített impakt faktor: 23,993