

Hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC)

INLEIDING

Chirurgie is de hoeksteen van de behandeling van kanker; bij veel maligne tumoren is genezing alleen mogelijk als ze volledig chirurgisch verwijderd worden. Met steeds verfijndere chirurgische technieken is het gelukt de overlevingskansen te vergroten en de morbiditeit van de behandeling te verkleinen. Een voorbeeld is de schildwachtprocedure, waarmee men lymfekliermetastasen opspoort zodat de verdere behandeling daarop kan worden afgestemd: deze maakt tegenwoordig standaard deel uit van de chirurgie bij mammacarcinoom. Ook als een tumor is uitgezaaid, kan chirurgie de overlevingskansen soms verbeteren. Levermetastasen van het coloncarcinoom kunnen bij sommige patiënten geresecteerd worden, zodat zij alsnog genezen. Ook bij peritoneale metastasen zijn er ontwikkelingen in de oncologische chirurgie. In het ziektebeloop van onder andere colorectale carcinomen komt peritonitis carcinomatosa regelmatig voor. Deze aandoening was met systemische chemotherapie moeilijk te behandelen,

Samenvatting

Hemmer PHJ, Van Leeuwen BL. Hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC). *Huisarts Wet* 2013;56(1):36-9.

Chirurgie vormt de basis van de behandeling van kanker. Ook bij uitzaaiingen kan chirurgische resectie de overleving soms verbeteren. Een voorbeeld van dat laatste is cytoreductieve chirurgie gevolgd door hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC). Hierbij maakt de chirurg de buikholte chirurgisch tumorvrij en spoelt deze vervolgens na met een verwarmde chemotherapieoplossing. Als de patiënt hersteld is, volgt aanvullende chemotherapie. De techniek is begin jaren negentig geïntroduceerd ter behandeling van pseudomyxoma peritonei en wordt inmiddels ook toegepast bij peritonitis carcinomatosa en bij maligne peritoneaal mesothelioom. Er zijn zes HIPEC-centra in Nederland.

HIPEC is een zware, maar effectieve behandeling. Patiënten met peritoneale metastasen van een coloncarcinoom hebben normaaliter een slechte prognose. Met HIPEC is de vijfjaarsoverleving 30% en in bepaalde groepen zelfs 50%. De mortaliteit van de procedure zelf is 4% en daalt nog steeds. Ook patiënten met een maligne peritoneaal mesothelioom komen in aanmerking voor HIPEC.

Tijdens het hele behandeltraject is er veel aandacht nodig voor de lichamelijke en geestelijke begeleiding van de patiënt. De huisarts speelt daarin een belangrijke rol, met name bij de begeleiding buiten de ziekenhuisopnamen en bij het signaleren van lichamelijke problemen door de behandeling. Speciale aandacht verdienen psychosociale problemen, stoma, koorts, sondevoeding, splenectomie, enterocutane fistel en recidief.

maar sinds kort heeft de toepassing van een in de jaren negentig geïntroduceerde techniek, bestaande uit cytoreductieve chirurgie gevolgd door hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC), de levensverwachting aanzienlijk verlengd.

Colorectaal carcinoom is met 10.000 nieuwe patiënten per jaar een van de meest voorkomende maligniteiten in Nederland. De ziekte staat bij mannen met 14% van het totaal op de derde plaats achter prostaat- en longcarcinoom. Bij vrouwen bezet het met 13% zelfs de tweede plaats, achter mammacarcinoom (33%). Onder andere door de vergrijzing stijgt de incidentie, naar verwachting zullen er vanaf 2015 ieder jaar 14.000 nieuwe patiënten bij komen. Ongeveer 5-10% van hen heeft bij het stellen van de diagnose al peritoneale metastasen, nog eens 20-50% ontwikkelt ze tijdens het beloop van de ziekte.^{1,2}

Tot het begin van de jaren negentig werden patiënten met peritoneale metastasen behandeld met systemische chemotherapie, met of zonder palliatieve chirurgie. De prognose was echter weinig bemoedigend, met een mediane overleving van minder dan zes maanden.^{1,3} Weliswaar is dat nadien verbeterd, maar genezing is met chemotherapie nog steeds niet mogelijk.⁴ In het begin van de jaren negentig is men gaan experimenteren met een nieuwe, chirurgische behandeling van peritonitis carcinomatosa in afwezigheid van extra-abdominale metastasen.⁵ Van oorsprong werd deze therapie, die wij hierna kortweg HIPEC zullen noemen, toegepast ter behandeling van pseudomyxoom. Vanwege het geringe aantal patiënten is de behandeling lang experimenteel gebleven, maar sinds kort is het indicatiegebied uitgebreid en het omvat in Nederland inmiddels drie aandoeningen; pseudomyxoma peritonei, peritonitis carcinomatosa van colorectale origine en maligne peritoneaal mesothelioom. Het ovariumcarcinoom met peritoneale metastasen wordt vooralsnog alleen in onderzoeksverband met HIPEC behandeld.

In dit artikel bespreken wij de geschiedenis, indicatiegebieden, resultaten en bijwerkingen van HIPEC, en niet te vergeten de mentale impact op de patiënt. De huisarts heeft een belangrijke rol in het behandeltraject, zowel in het opsporen

De kern

- Peritonitis carcinomatosa komt relatief vaak voor bij patiënten met een colorectaal carcinoom.
- Bij intraperitoneale uitzaaiingen werkt systemische chemotherapie onvoldoende.
- HIPEC, bestaande uit chirurgische behandeling en intraperitoneale chemotherapie, heeft de overlevingskansen aanmerkelijk vergroot.
- HIPEC is een zeer zware behandeling, met een mortaliteit van 4% en morbiditeit van 30-40%.
- De huisarts speelt een belangrijke rol in de begeleiding van patiënten die deze intensieve behandeling ondergaan hebben.

van bijwerkingen als bij de mentale ondersteuning en natuurlijk ook bij het signaleren van een eventueel recidief.

ACHTERGROND VAN DE BEHANDELING

HIPEC bestaat uit twee fases, waarvan de eerste bestaat uit cytoreductieve chirurgie: alle intra-abdominaal aanwezige tumordeposities worden chirurgisch verwijderd. Dit kan de resectie van meerdere organen inhouden (van galblaas tot uterus), maar ook het strippen van de peritoneale bekleding van de gehele buikholte (van diafragma tot blaas). Tijdens de tweede fase wordt de buikholte gespoeld met een verwarmde chemotherapieoplossing [afbeelding]. De oplossing bevat, afhankelijk van de te behandelen tumor, mitomycine of een combinatie van doxorubicine en cisplatine.

Pseudomyxoma peritonei

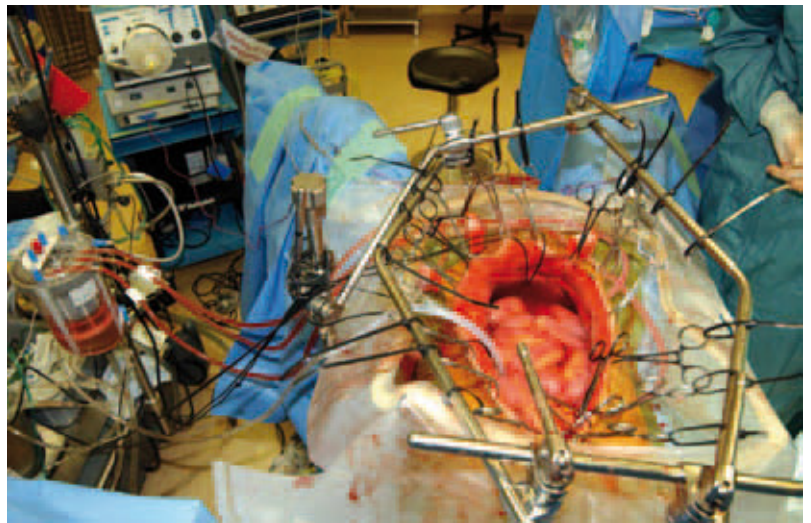
In Nederland werd HIPEC in 1995 geïntroduceerd door Frans Zoetmulder in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis in Amsterdam ter behandeling van pseudomyxoma peritonei, een uiterst zeldzaam ziektebeeld (incidentie in Nederland: één per miljoen inwoners per jaar),⁶ dat gekenmerkt wordt door de intra-abdominale verspreiding van slijm vanuit adenomucineuze tumorcellen. Deze tumorcellen hebben zich intra-abdominaal verspreid na ruptuur van een intraperitoneaal gelegen mucineus neoplasma, meestal in de appendix of de ovaria.

Op het moment van de operatie heeft het pseudomyxoom zich vaak al door de gehele buik verspreid en veel organen aangetast. De hoeveelheid te reseceren weefsel is meestal indrukwekkend en het lukt vrijwel nooit om tot een macroscopisch radicale resectie te komen: het slijm laat zich zelden helemaal verwijderen. Omdat het pseudomyxoom een lage maligniteitsgraad heeft, is dat echter geen contra-indicatie. De gedachte is dat spoelen met een verwarmde chemotherapieoplossing ervoor zorgt dat alle tumor- of slijmresten tot 2 mm toch te gronde gaan. De behandeling van pseudomyxoma peritonei met HIPEC heeft de tienjaarsoverleving verhoogd tot 63%.^{7,8}

Peritonitis carcinomatosa van colorectale origine

In de jaren voordat HIPEC geïntroduceerd werd, werd peritonitis carcinomatosa van colorectale origine behandeld met systemische chemotherapie en palliatieve chirurgie. De mediane overleving van deze behandeling, die geïntroduceerd werd in 1990, was minder dan 6 maanden.^{1,2} Er is veel onderzoek gedaan naar deze behandelmodaliteit, maar zij is in slechts 1 gerandomiseerd onderzoek vergeleken met HIPEC. Dit Nederlandse onderzoek liet een duidelijk betere mediane overleving zien in de HIPEC-groep: 22,3 maanden versus 12,6 maanden in de groep met alleen systemische chemotherapie en palliatieve chirurgie. De mortaliteit was 8% en de morbiditeit (dat wil zeggen het percentage patiënten met complicaties) 40%.⁹ Dit verschil is na 8 jaar follow-up nog zichtbaar. Van de patiënten in de HIPEC-groep bij wie macroscopische tumoren verwijderd kunnen worden, is de vijfjaarsoverleving

HIPEC-opstelling met centraal de patiënt terwijl links een hart-longmachine de chemotherapieoplossing verwarmt en intra-abdominaal rondpompt



45%.¹⁰ Ook een review en een meta-analyse uit 2009 laten een duidelijk overlevingsvoordeel zien voor de HIPEC-groep.¹¹ De belangrijkste prognostische factor is de compleetheit van de cytoreductie: als alle tumoren verwijderd kunnen worden is de vijfjaarsoverleving 30-50%, afhankelijk van de uitgebreidheid van de ziekte vóór de operatie.^{12,13} De postoperatieve mortaliteit na HIPEC is ongeveer 4%, de morbiditeit ligt tussen de 30 en 40%.

De *peritoneal cancer index* (PCI) is een internationale maat die de uitgebreidheid van de peritoneale metastasering bij colorectaal carcinoom uitdrukt in termen van de hoeveelheid tumorweefsel in verschillende regionen van de buik. Inmiddels

Abstract

Hemmer PHJ, Van Leeuwen BL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Huisarts Wet* 2013;56(1):36-9.

Surgery forms the basis of cancer therapy, and surgical resection sometimes improves survival in metastatic disease. One such surgical approach is cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). In this procedure, the surgeon removes all visible tumour from the abdominal cavity and then flushes the cavity with a warmed solution of chemotherapy agents. Once the patient has recovered, adjunct chemotherapy is started. The technique was introduced in the 1990s for the treatment of pseudomyxoma peritonei but is now also used for peritoneal carcinomatosis and malignant peritoneal mesothelioma. Six centres in the Netherlands provide HIPEC.

It is an aggressive and taxing, but effective, procedure. Patients with peritoneal metastases from colon cancer usually have a poor prognosis, but after HIPEC the 5-year survival rate is 30% and even 50% in certain patient groups. Procedure mortality is 4% but is decreasing. Throughout treatment, considerable attention should be paid to managing the physical and mental health of the patient, and in this the general practitioner has an essential role in detecting treatment-related physical problems. Special attention should be paid to psychosocial problems, stoma, fever, tube feeding, splenectomy, enterocutaneous fistula, and tumour recurrence.

Tabel 1 HIPEC-centra in Nederland

Centrum	Plaats
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis	Amsterdam
VU medisch centrum	Amsterdam
St. Antonius Ziekenhuis	Nieuwegein
Catharina Ziekenhuis	Eindhoven
Universitair Medisch Centrum Groningen	Groningen
Radboud Universitair Medisch Centrum	Nijmegen

is bekend dat HIPEC niet meer zinvol is bij een PCI hoger dan 20/39 en/of meer dan 5 aangedane buikregioenen. Het is dan vrijwel onmogelijk om alle tumoren radicaal te verwijderen en de postoperatieve overleving verschilt dan niet of nauwelijks van die na systemische chemotherapie.

Enkele weken na de HIPEC volgt een adjuvante chemotherapie, die op dit moment veelal bestaat uit 5-fluorouracilpreparaten. Lang niet alle patiënten kunnen zo'n adjuvante kuur voltooien, hetzij vanwege de bijwerkingen, hetzij omdat hun conditie zo kort na de uitgebreide operatie nog te slecht is. Daarom gaat men in het buitenland vaak over tot preoperatieve (neoadjuvante) chemotherapie. Het bewijs is nog niet geleverd, maar neoadjuvante chemotherapie zou voordelen kunnen hebben: betere conditie tijdens de chemotherapie dus minder uitvallers, en een kleinere tumormassa dus minder uitgebreide chirurgie. In Nederland wordt neoadjuvante chemotherapie nog niet vaak gebruikt bij primair operabele patiënten. Nader onderzoek zal uitsluitel moeten geven.

Als patiënten in eerste instantie inoperabel zijn omdat de intra-abdominale ziekte te uitgebreid is, start men vaak een in opzet palliatieve chemotherapie. In sommige gevallen reageert de patiënt daar zo goed op dat men alsnog overgaat tot HIPEC. We beschouwen de in opzet palliatieve chemotherapie dan als neoadjuvant.

Patiënten met retroperitoneale, long- of andere extra-abdominale metastasen komen niet in aanmerking voor HIPEC. Voor sommige patiënten met levermetastasen kan in speciale gevallen een uitzondering op deze regel gemaakt worden. Tot voor kort had de behandeling ook een leeftijdsgrens van 70 jaar, maar deze bovengrens wordt niet langer strikt gehandhaafd. De biologische leeftijd weegt tegenwoordig zwaarder: een goede conditie is van essentieel belang.

De 6 Nederlandse behandelcentra [tabel 1] opereren op jaarbasis ongeveer 200 patiënten. Dit is – voorzichtig geschat – nog maar de helft van het aantal operabele patiënten. Ervan uitgaande dat 10% van alle patiënten met een colorectaal carcinoom peritoneale metastasen ontwikkelt, zijn er jaarlijks 1400 patiënten met peritoneale metastasen, van wie naar schatting een kwart operabel is, wat neerkomt op 350 patiënten per jaar. Men kan slechts concluderen dat niet alle geschikte patiënten een verwijzing krijgen. Tus-senkomst van een medisch specialist is voor verwijzing naar een HIPEC-centrum niet altijd noodzakelijk, ook de huisarts kan een dergelijke behandeling met de patiënt bespreken en de verwijzing regelen.

Maligne peritoneaal mesothelioom

Een derde indicatie voor HIPEC is het maligne peritoneaal mesothelioom, een zeldzame tumor die uitgaat van de serosale bekleding van het peritoneum of de tunica vaginalis. De incidentie van het maligne mesothelioom stijgt wereldwijd nog steeds als gevolg van het gebruik van asbesthoudende bouwmaterialen in het verleden. De piek in de incidentie wordt verwacht over vijf tot twintig jaar.^{14,15}

Patiënten met een maligne peritoneaal mesothelioom presenteren zich vaak met buikpijn en een opgezette buik. Er zijn verschillende behandelingen geprobeerd, waaronder radiotherapie, chemotherapie en palliatieve chirurgie, maar deze veranderden het natuurlijke beloop niet. Dit leidde tot algehele terughoudendheid in de behandeling en het idee dat de prognose infaust was. Patiënten stierven binnen een jaar door ondervoeding of darmobstructie. De introductie van de HIPEC heeft hierin verandering gebracht: de vijfjaarsoverleving na deze behandeling bij maligne peritoneaal mesothelioom is 60%.¹⁶

COMPLICATIES CHIRURGIE EN HIPEC

Hoewel HIPEC de prognose van patiënten met een pseudomyxoom, peritoneaal gemetastaseerd colorectaal carcinoom of maligne peritoneaal mesothelioom duidelijk heeft verbeterd, heeft de ingreep wel de nodige complicaties. De behandeling vergt vaak uitgebreide chirurgie en adjuvante chemotherapie. In de begindagen kwamen enterocutane fistels door te uitgebreide chirurgie veel voor, tegenwoordig veel minder door betere patiëntselectie. Veel patiënten krijgen tijdens een HIPEC een blijvend stoma, dit voorkomt complicaties zoals naadlekkage, maar het is op termijn wel belastend voor de patiënt. Door het verwijderen van het omentum majus en het spoelen met verwarmde chemotherapie is de maagontlediging na de operatie vertraagd. Daardoor zijn patiënten over het algemeen enkele weken niet in staat zelf te eten en voor langere tijd afhankelijk van sondevoeding. Verder zorgt de onderdrukking van het immuunsysteem door de chemotherapie vaak ook voor infectieuze complicaties zoals pneumonie en intra-abdominale abscessen. Neutropenie komt bij de huidige doseringen nauwelijks nog voor.

Patiënten liggen vaak enkele weken in het ziekenhuis en ervaren de operatie, die standaard gevolgd wordt door enkele dagen IC-opname, vaak als zeer bedreigend. Zij krijgen daarom in het ziekenhuis begeleiding van een maatschappelijk werker, maar velen houden ook op langere termijn psychosociale problemen. De onzekerheid over een eventuele terugkeer van de tumor en het verlies van het vertrouwen in het eigen lichaam geven vaak veel spanningen. De huisarts speelt in die fase een belangrijke rol. In [tabel 2] staan de aandachtspunten die voor de huisarts van belang zijn.

CONCLUSIE

De introductie van cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie heeft een grote stap voorwaarts betekend in de behandeling van pseudomyxoom, peri-

Tabel 2 Aandachtspunten voor de huisarts

Aandachtspunt	Actie
Psychosociale problemen als gevolg van de behandeling	Proactieve houding, steunend contact, zo nodig verwijzen
Stoma	Bij problemen overleggen met stomaverpleegkundige
Koorts	Direct overleggen met specialist, cave neutropenie en intra-abdominaal abces
Sondevoeding	Bij problemen overleggen met diëtiste en (specialistisch team) thuiszorg
Splenectomie	Vaccinatieschema en antibiotica in eigen beheer in verband met verhoogd risico op fulminant verlopende sepsis
Enterocutane fistel	Overleggen met specialist en terugverwijzen voor behandeling
Recidief	Steunend contact, eventueel verwijzen voor palliatieve behandeling

tonitis carcinomatosa en maligne peritoneaal mesotheliom. De overleving is sterk toegenomen en voor het eerst is er kans op genezing van deze voorheen onbehandelbare ziekten. De verbeterde overleving heeft echter wel een prijs, want het is een uitgebreide en zware behandeling met veel morbiditeit. De mortaliteit is door betere patiëntselectie en verbeterde techniek gedaald tot 4%, en daalt nog steeds. ■

Dit nascholingsartikel is een aflevering in de serie 'Oncologie'.

LITERATUUR

- Jayne DG, Fook S, Loi, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:1545-50.
- Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy: a prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989;63:364-7.
- Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:358-63.
- Kopetz S, Chang CJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3677-83.
- Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221:29-42.
- Mukherjee A, Parvaiz A, Cecil TD, Moran BJ. Pseudomyxoma peritonei usually originates from the appendix: A review of the evidence. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:411-4.
- Miner TJ, Shia J, Jaques DP, Klimstra DS, Brennan MF, Coit DG. Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: an analysis of surgical therapy. *Ann Surg* 2005;241:300-8.
- Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30:2449-56.
- Verwaal VJ, Van Ruth S, De Bree E, Van Sloothen GW, Van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-43.
- Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, Van Slooten G, Van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: Cytoreduction and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2426-32.
- Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2152-65.
- Mahteme H, Hansson J, Berglund A, Pählman L, Glimelius B, Nygren P, et al. Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Br J Cancer* 2004;90:403-7.
- Elias D. French multi-institutional registry for colorectal peritoneal carcinomatosis [abstract]. 5th peritonectomy workshop, Oct 2008, Lyon, France.
- Battifora A, Mc Caughey WTE. Tumours of the serosal membranes. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1994.
- Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005;303:1591-603.
- Deraco M, Nonaka D, Barati D, Casali P, Rosai J, Younan R, et al. Prognostic analysis of clinicopathologic factors in 49 patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol* 2006;13:229-37.

Casuïstiek: een nieuwe rubriek in H&W

Herkent u dit? Die ene patiënt die je nog jaren blijft vanwege het atypische beloop van een aandoening die aanvankelijk routine leek, of die zeldzame diagnose uit de leerboeken van de basis-

opleiding die u ineens in uw eigen praktijk tegenkomt? De redactie van H&W nodigt u uit deze ervaringen met andere lezers te delen in de nieuwe rubriek Casuïstiek.

Centraal staan de beschrijving van het medische vraagstuk en de presentatie. Op 1 pagina (700 woorden) presenteert u - na een korte inleiding - bondig de casus met daarin een beknopte achter-

grond, relevante onderzoeksbevindingen, differentiaaldiagnose, behandeling en follow-up. De aandoening zelf is hier dus ondergeschikt aan de beschreven casus. Kijk voor de volledige informatie op www.henw.org/voorauteurs.

U kunt uw bijdrage inzenden naar redactie@nhg.org. Wij kijken ernaar uit! ■

Wilma Spinnewijn