



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

I. chirurgická klinika

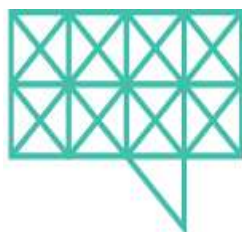


FAKULTNÍ NEMOCNICE[®]
OLOMOUC

profesionalita a lidský přístup

Chirurgická léčba nádorů ovárií, indikace HIPEC a intraperitoneální chemoterapie u gynekologických nádorů

Dušan KLOS



KLUB MLADÝCH
ONKOLOGŮ



Úvod

- Ca ovaria – 95% epiteliální typy – chemosenzitivní
- Většina se manifestuje a diagnostikuje až při intraperitoneálním rozsevu – advanced disease
- Standard léčby – chirurgie + systémová léčba založena na kombinaci platinových derivátů a taxanů



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

I. chirurgická klinika



Rational for Complete Cytoreductive Surgery (CRS) For Stage III and IV Ovarian Cancer

- CRS, která zahrnuje kompletní odstranění veškeré viditelné nádorové tkáně, je dnes standardem léčby u ca ovaria
- Gynecologic Oncology Group (GOG) definovala optimální debulking jako rezidua menší než 1cm(*)
- Metaanalýza Bristow et al. (**) prokázala, že rozsah CRS byl nezávislým prognostickým faktorem pro přežití, při srovnání skupiny R0 a R2 byl rozdíl v mediánu přežití 46.9 měsíců mezi těmito skupinami pro stadium IIIC a 30 měsíců pro stadium IV

*Whitney CW et al. (2009) Gynecologic oncology group surgical procedures manual. Philadelphia Gynecologic Oncology Group

**Bristow et al. (2002) Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J.Clin Oncol 20(5):1248-1259



Rational for Complete Cytoreductive Surgery (CRS) For Recurrent Ovarian Cancer

- Rekurentní ca ovaria je definován jako platina senzitivní po 6 měsících od ukončení léčby, jako platina rezistentní, pokud se recidiva objeví v době kratší než 6 měsíců
- Význam CRS u rekurentní choroby byl ověřen v řadě studií
- Munkarah et al. (*) prokázal, že u pacientek po CRS u rekurentní choroby s R0 resekcí byl OS 44-60 měsíců vs. 35 měsíců bez CRS, jen systémová léčba

*Munkarah et al. (2004) Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 95:2713-280



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

I. chirurgická klinika



Rational for CRS and HIPEC in ovarian cancer

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer

W.J. van Driel, S.N. Koole, K. Sikorska, J.H. Schagen van Leeuwen,
H.W.R. Schreuder, R.H.M. Hermans, I.H.J.T. de Hingh, J. van der Velden,
H.J. Arts, L.F.A.G. Massuger, A.G.J. Aalbers, V.J. Verwaal, J.M. Kieffer,
K.K. Van de Vijver, H. van Tinteren, N.K. Aaronson, and G.S. Sonke

-Multicenter, open-label, phase 3 trial
245 patients randomly assigned

-Neoadjuvant CHT and IDS and adjuvant CHT

- 3 cycles of paclitaxel (175 mg/m²) and carboplatin (AUC 5-6) min. SD

-Complete cytoreduction (no visible disease) or optimal cytoreduction (residual tumors under 1 cm) +/- HIPEC (cisplatin 100 mg/m²)

- 3 cycles of paclitaxel (175 mg/m²) and carboplatin (AUC 5-6)

2018



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

I. chirurgická klinika



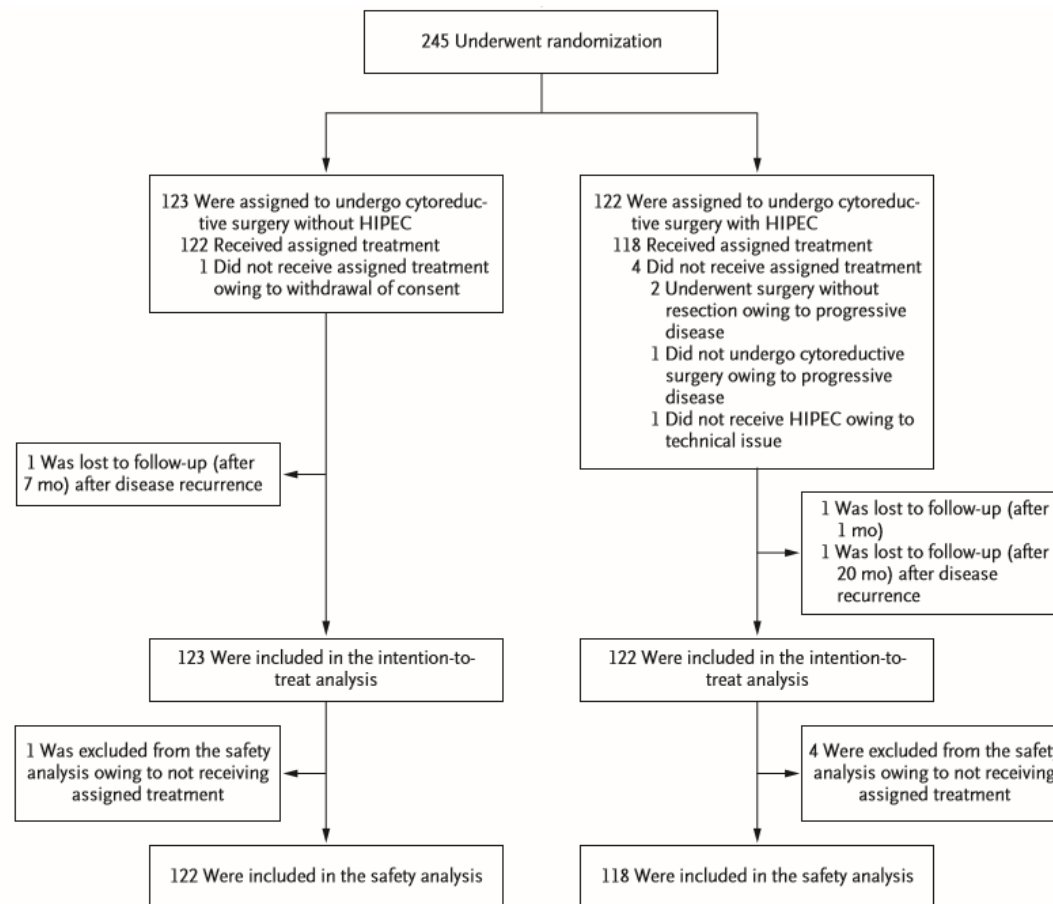
CRS a HIPEC u ca ovaria

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer

W.J. van Driel, S.N. Koole, K. Sikorska, J.H. Schagen van Leeuwen,
H.W.R. Schreuder, R.H.M. Hermans, I.H.J.T. de Hingh, J. van der Velden,
H.J. Arts, L.F.A.G. Massuger, A.G.J. Aalbers, V.J. Verwaal, J.M. Kieffer,
K.K. Van de Vijver, H. van Tinteren, N.K. Aaronson, and G.S. Sonke



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

I. chirurgická klinika



FAKULTNÍ NEMOCNICE[®]
OLOMOUC

profesionalita a lidský přístup

CRS a HIPEC u ca ovaria

Residual disease after surgery — no. (%)		
R-1, no visible tumor, complete cytoreduction	82 (67)	84 (69)
R-2a, tumor nodules ≤ 2.5 mm	24 (20)	22 (18)
R-2b, tumor nodules > 2.5 mm and ≤ 10 mm	14 (11)	13 (11)
Tumor nodules > 10 mm, incomplete cytoreduction	1 (1)	0
No resection§	1 (1)	2 (2)
No surgery performed	1 (1)	1 (1)
Bowel resection — no. (%)		
No bowel resection performed	93 (76)	93 (76)
Bowel resection with ileostomy or colostomy	13 (11)	21 (17)
Bowel resection without ileostomy or colostomy	17 (14)	8 (7)
Median duration of surgery (IQR) — min	192 (153–251)	338 (299–426)
Median duration of hospitalization (IQR) — days¶	8 (7–10)	10 (8–12)
Median time between surgery and start of first cycle of adjuvant chemotherapy (IQR) — days	30 (25–41)	33 (28–41)
Number of completed cycles of adjuvant chemotherapy after surgery — no. (%)		
0	7 (6)	5 (4)
1	2 (2)	0
2	3 (2)	2 (2)
3	111 (90)	115 (94)



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

I. chirurgická klinika

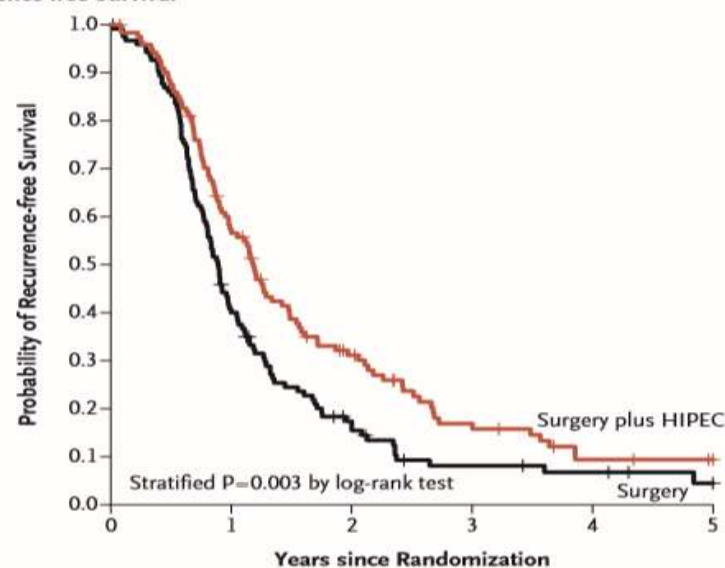


FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC
profesionalita a lidský přístup

Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy
in Ovarian Cancer

W.J. van Driel, S.N. Koole, K. Sikorska, J.H. Schagen van Leeuwen,
H.W.R. Schreuder, R.H.M. Hermans, I.H.J.T. de Hingh, J. van der Velden,
H.J. Arts, L.F.A.G. Massuger, A.G.J. Aalbers, V.J. Verwaal, J.M. Kieffer,
K.K. Van de Vijver, H. van Tinteren, N.K. Aaronson, and G.S. Sonke

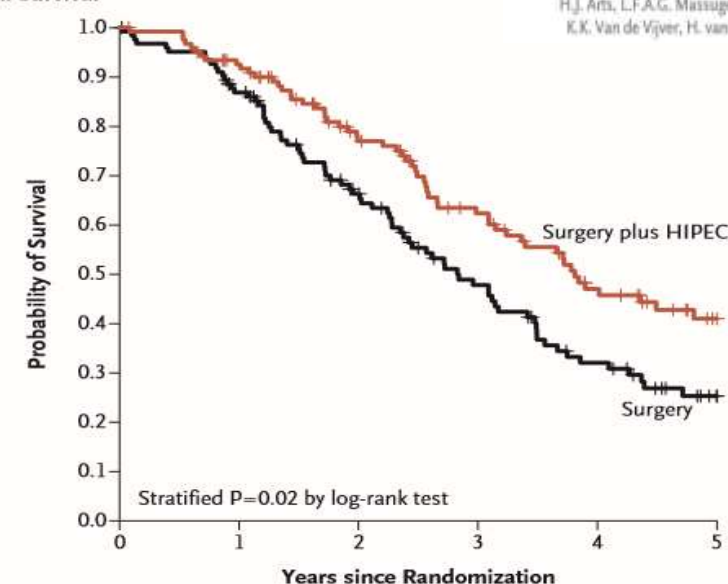
A Recurrence-free Survival



No. at Risk
Surgery
Surgery plus
HIPEC

	123	48	18	7	5	2
Surgery	122	67	31	15	7	5

B Overall Survival



No. at Risk
Surgery
Surgery plus
HIPEC

	123	103	70	44	27	12
Surgery	122	108	79	56	37	20



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

I. chirurgická klinika



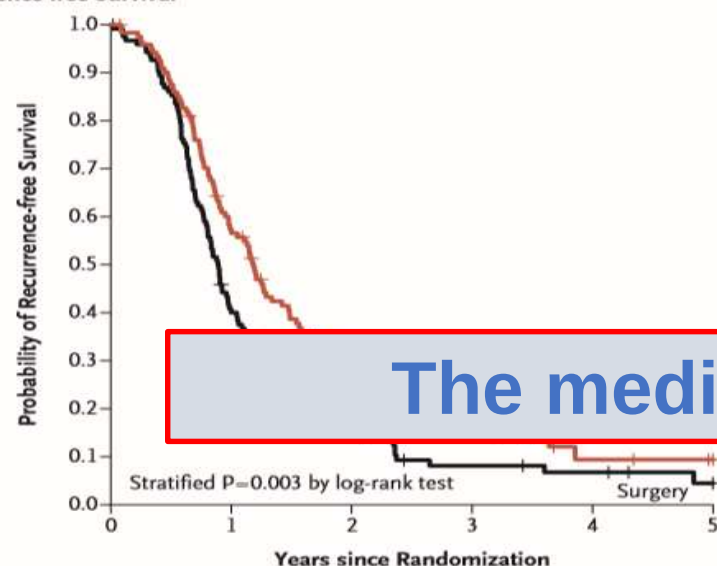
FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC

profesionalita a lidský přístup

Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy
in Ovarian Cancer

W.J. van Driel, S.N. Koole, K. Sikorska, J.H. Schagen van Leeuwen,
H.W.R. Schreuder, R.H.M. Hermans, I.H.J.T. de Hingh, J. van der Velden,
H.J. Arts, L.F.A.G. Massuger, A.G.J. Aalbers, V.J. Verwaal, J.M. Kieffer,
K.K. Van de Vijver, H. van Tinteren, N.K. Aaronson, and G.S. Sonke

A Recurrence-free Survival



No. at Risk
Surgery
Surgery plus
HIPEC

123

122

48

67

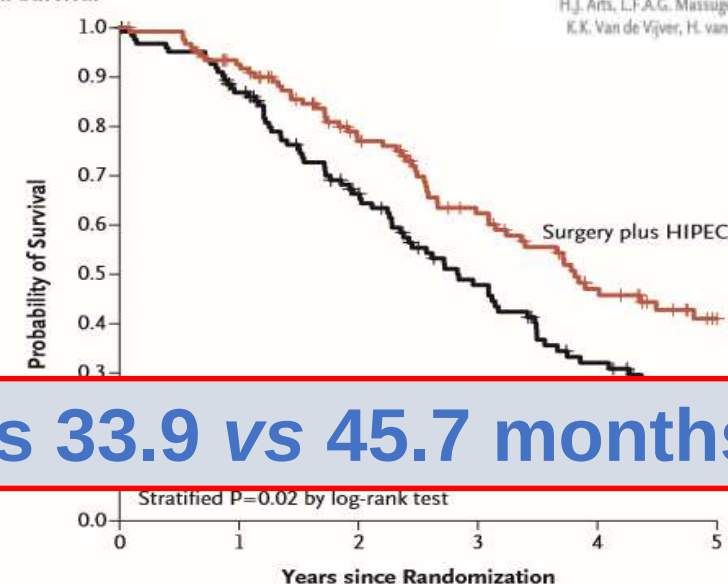
18

7

5

2

B Overall Survival



No. at Risk

Surgery

Surgery plus

123

122

103

108

70

79

44

56

27

37

12

20

The median OS was 33.9 vs 45.7 months

The percentage of AE grade 3/4 was 25 vs 27%



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

I. chirurgická klinika



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC

profesionalita a lidský přístup

EBM for HIPEC in recurrent EOC treatment

- Prospective, randomized, phase 3 trial
 - 120 patients with recurrence after initial treatment with surgery and systemic chemotherapy
- Exclusion criteria:
 - PS 3 and 4
 - Evidence of pleural or lung metastasis
 - More than 3 sites of bowel obstruction
 - Evidence of bulking disease in retroperitoneal area or mesentery

Ann Surg Oncol (2015) 22:1570–1575
DOI 10.1245/s10434-014-4157-4

Annals of
SURGICAL ONCOLOGY
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF Gynecologic Oncology

ORIGINAL ARTICLE – GYNECOLOGIC ONCOLOGY

Cytoreductive Surgery and HIPEC in Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: A Prospective Randomized Phase III Study

J. Spiliotis, MD, PhD¹, E. Halkia, MD, PhD^{1,2}, E. Lianos, MD³, N. Kallantzis, MD⁴, A. Grivas, MD², E. Efstathiou, MD¹, and S. Giannas, MD²

¹First Department of Surgical Oncology, Metaxa Cancer Hospital, Piraeus, Greece; ²Peritoneal Surface Malignancy Unit, IASO General Hospital, Athens, Greece; ³Department of Medical Oncology, Metaxa Cancer Hospital, Piraeus, Greece;

⁴Department of Anesthesiology, Metaxa Cancer Hospital, Piraeus, Greece



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

I. chirurgická klinika



EBM for HIPEC in recurrent EOC treatment

- Group A, n= 60
 - CRS followed by HIPEC and systemic chemotherapy
- HIPEC protocol
 - Platinum-sensitive (n=34): cisplatin 100mg/m² and paclitaxel 175mg/m²
 - Platinum-resistant (n=26): doxorubicin 35mg/m² and mitomycin 15mg/m²
- Group B, n= 60
 - CRS followed by systemic chemotherapy

Ann Surg Oncol (2015) 22:1570–1575
DOI 10.1245/s10434-014-4157-4

Annals of
SURGICAL ONCOLOGY
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ONCOLOGY

ORIGINAL ARTICLE – GYNECOLOGIC ONCOLOGY

Cytoreductive Surgery and HIPEC in Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: A Prospective Randomized Phase III Study

J. Spiliotis, MD, PhD¹, E. Halkia, MD, PhD^{1,2}, E. Lianos, MD³, N. Kalantzis, MD⁴, A. Grivas, MD², E. Efstathiou, MD¹, and S. Giannas, MD²

¹First Department of Surgical Oncology, Metaxa Cancer Hospital, Piraeus, Greece; ²Peritoneal Surface Malignancy Unit, IASO General Hospital, Athens, Greece; ³Department of Medical Oncology, Metaxa Cancer Hospital, Piraeus, Greece; ⁴Department of Anesthesiology, Metaxa Cancer Hospital, Piraeus, Greece



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

I. chirurgická klinika



EBM for HIPEC in recurrent EOC treatment

Characteristic	HIPEC		Non-HIPEC	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Ascites				
Yes	18	30	16	26.7
No	42	70	44	73.3
Optimal cytoreduction at primary surgery	51	85	46	76.6
PCI				
PCI < 5	7	11.7	8	13.3
5 ≤ PCI < 10	24	40	22	36.7
PCI ≥ 10	29	48.3	30	50
CC				
CC-0	39	65	33	55
CC-1	12	20	20	33.3
CC-2	9	15	7	11.7

HIPEC hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, *PCI* peritoneal carcinomatosis index, *CC* completeness of cytoreduction

Ann Surg Oncol (2015) 22:1570–1575
DOI 10.1245/s10434-014-4157-4

Annals of
SURGICAL ONCOLOGY
Official Journal of the Society of Surgical Oncology

ORIGINAL ARTICLE – GYNECOLOGIC ONCOLOGY

Cytoreductive Surgery and HIPEC in Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: A Prospective Randomized Phase III Study

J. Spiliotis, MD, PhD¹, E. Halkia, MD, PhD^{1,2}, E. Lianos, MD³, N. Kalantzis, MD⁴, A. Grivas, MD², E. Efstathiou, MD¹, and S. Giannas, MD²

¹First Department of Surgical Oncology, Metaxa Cancer Hospital, Piraeus, Greece; ²Peritoneal Surface Malignancy Unit, IASO General Hospital, Athens, Greece; ³Department of Medical Oncology, Metaxa Cancer Hospital, Piraeus, Greece;

⁴Department of Anesthesiology, Metaxa Cancer Hospital, Piraeus, Greece



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

I. chirurgická klinika

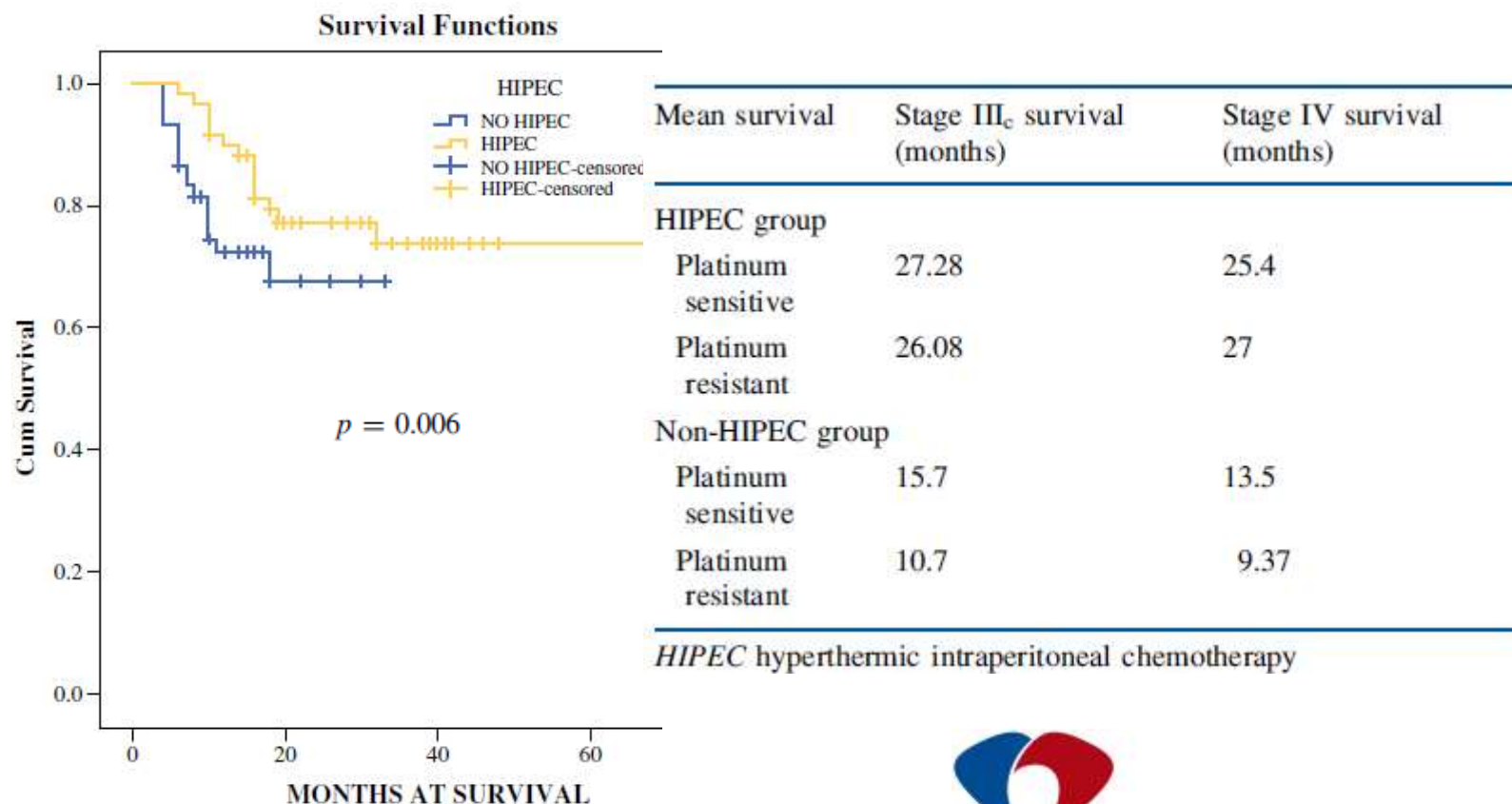


FAKULTNÍ NEMOCNICE[®]
OLOMOUC

profesionalita a lidský přístup

EBM for HIPEC in recurrent EOC treatment

FIG. 1 Kaplan–Meier survival plot, HIPEC versus no HIPEC.



Ann Surg Oncol (2015) 22:1570–1575
DOI 10.1245/s10434-014-4157-4

Annals of
SURGICAL ONCOLOGY
Official Journal of the Society of Surgical Oncology

ORIGINAL ARTICLE – GYNECOLOGIC ONCOLOGY

Cytoreductive Surgery and HIPEC in Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: A Prospective Randomized Phase III Study

J. Spiliotis, MD, PhD¹, E. Halkia, MD, PhD^{1,2}, E. Lianos, MD³, N. Kalantzis, MD⁴, A. Grivas, MD², E. Efstathiou, MD¹, and S. Giannas, MD²

¹First Department of Surgical Oncology, Metaxa Cancer Hospital, Piraeus, Greece; ²Peritoneal Surface Malignancy Unit, IASO General Hospital, Athens, Greece; ³Department of Medical Oncology, Metaxa Cancer Hospital, Piraeus, Greece; ⁴Department of Anesthesiology, Metaxa Cancer Hospital, Piraeus, Greece



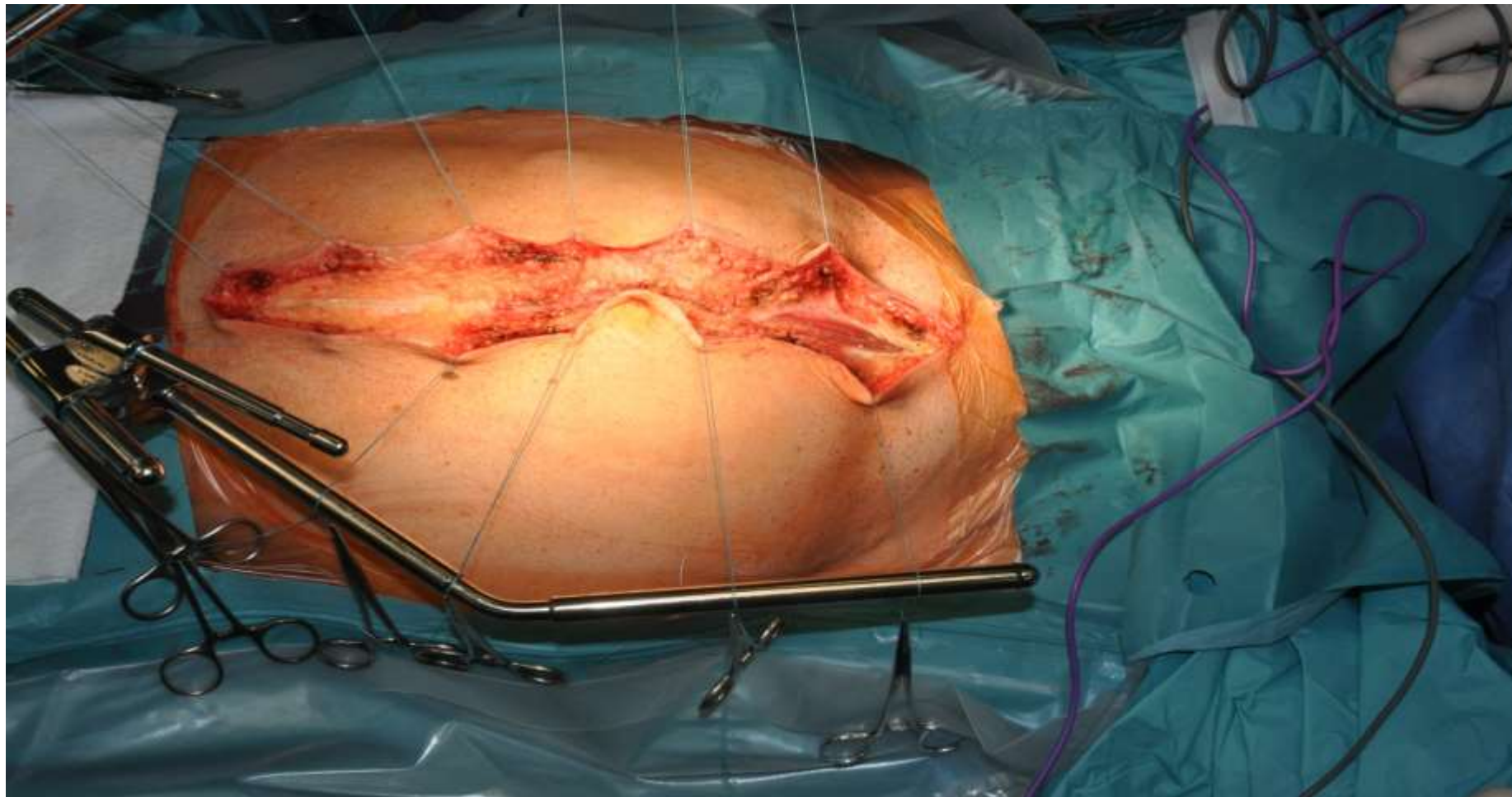
Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

I. chirurgická klinika



FAKULTNÍ NEMOCNICE[®]
OLMOUC
profesionalita a lidský přístup

CRS



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

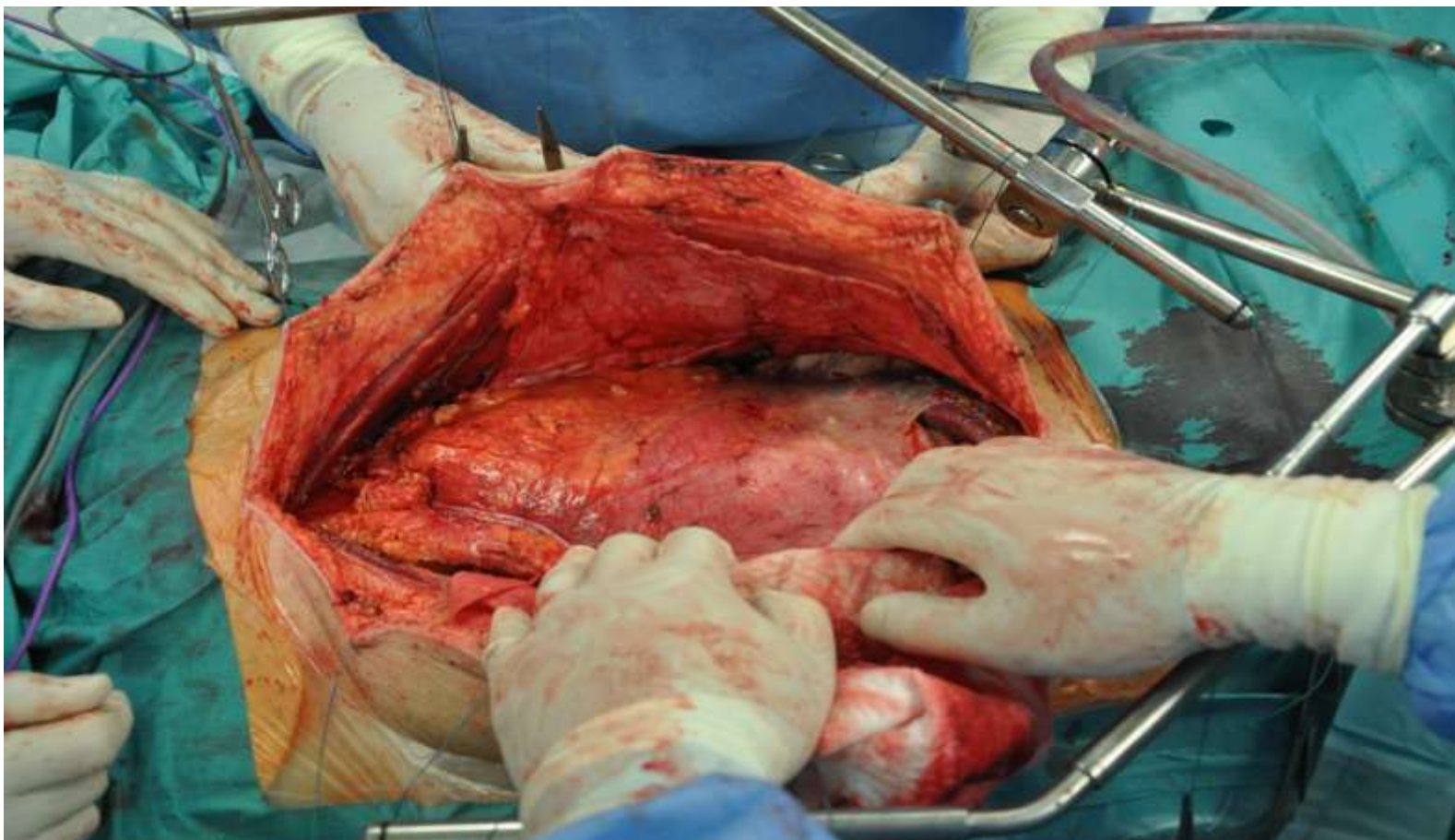
I. chirurgická klinika



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC

profesionalita a lidský přístup

CRS



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

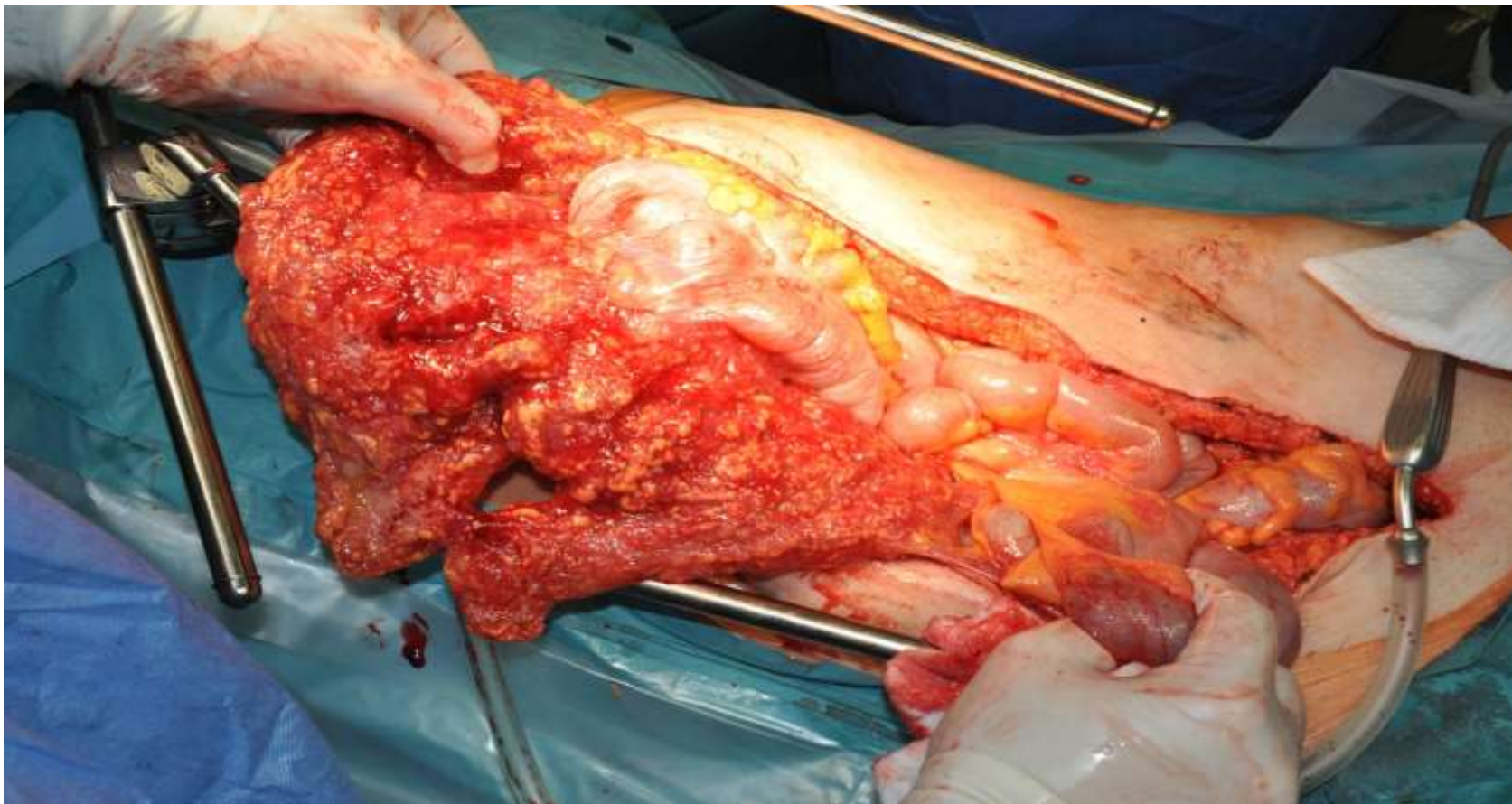
I. chirurgická klinika



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC

profesionalita a lidský přístup

CRS



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

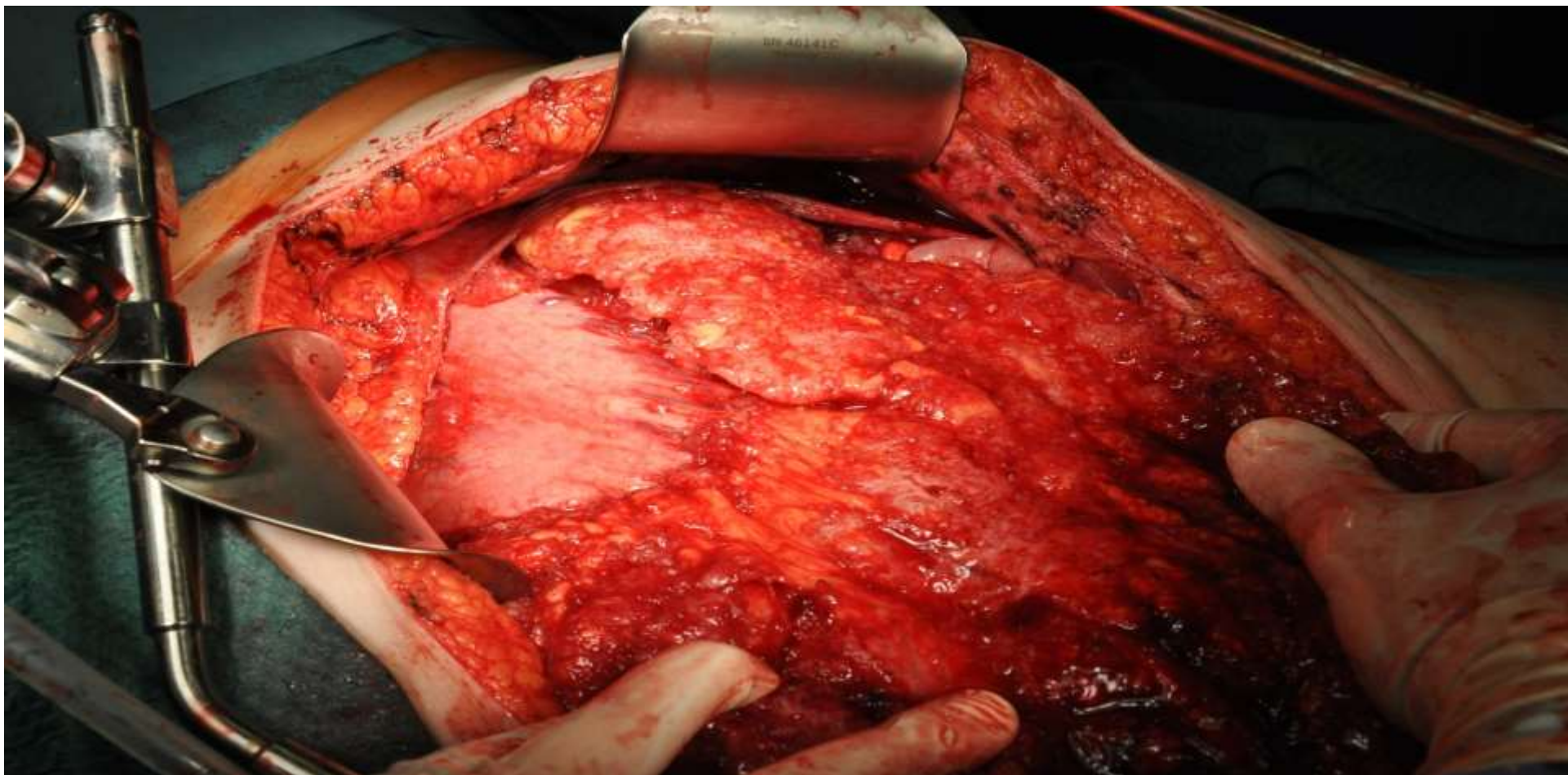
I. chirurgická klinika



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC

profesionalita a lidský přístup

CRS



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

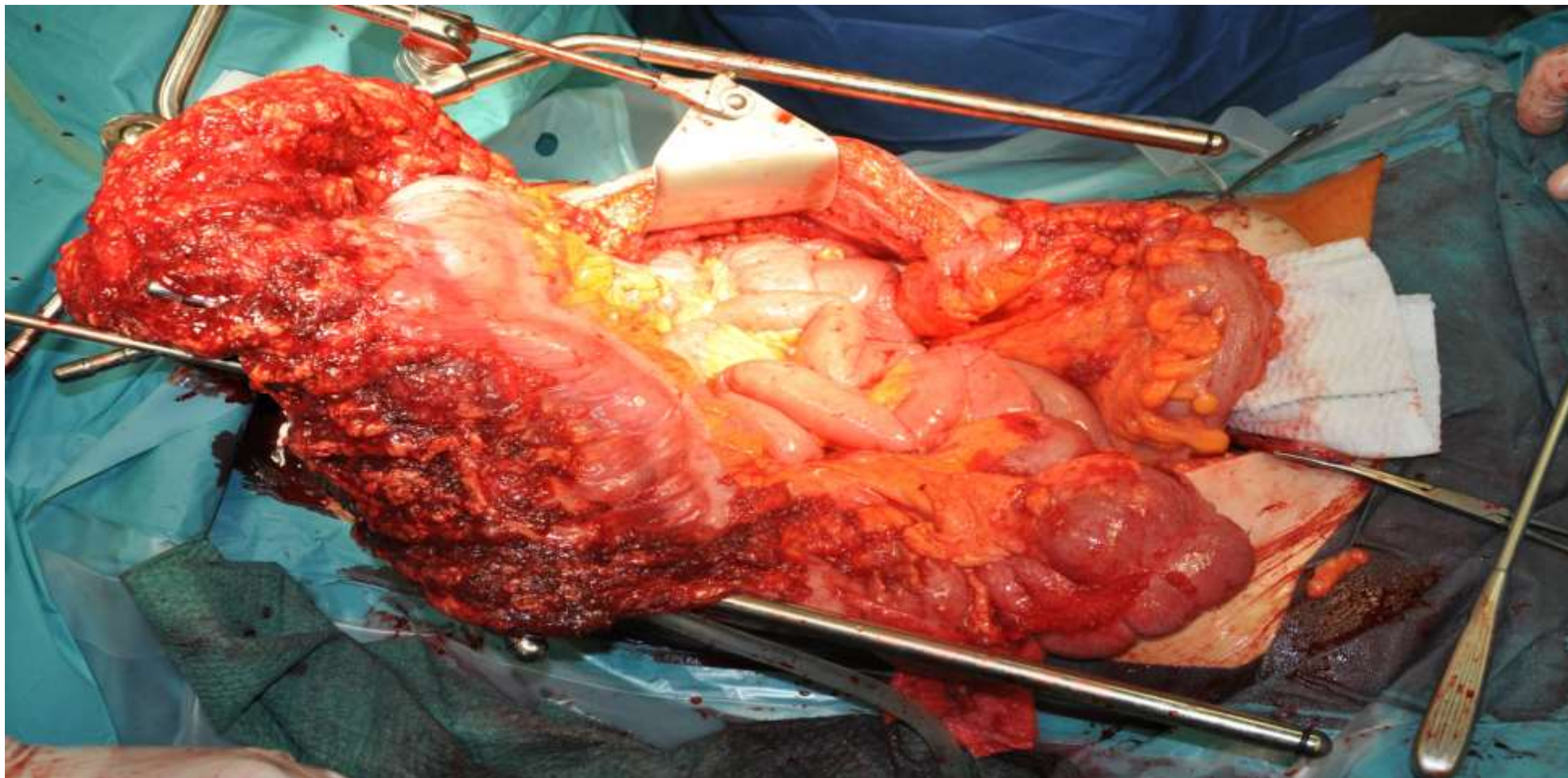
I. chirurgická klinika



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC

profesionalita a lidský přístup

CRS



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

I. chirurgická klinika



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC

profesionalita a lidský přístup

CRS



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

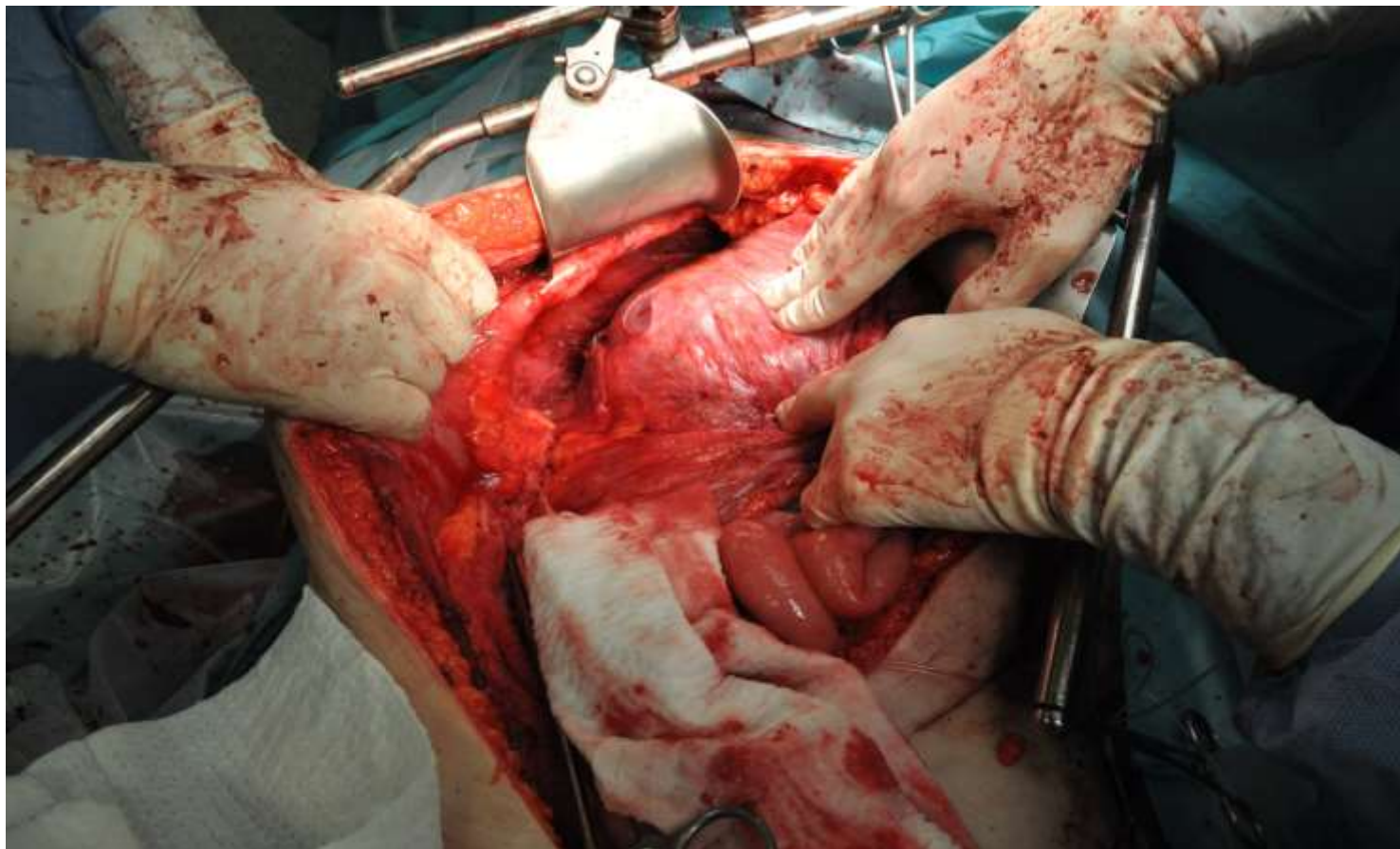
I. chirurgická klinika



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC

profesionalita a lidský přístup

CRS



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

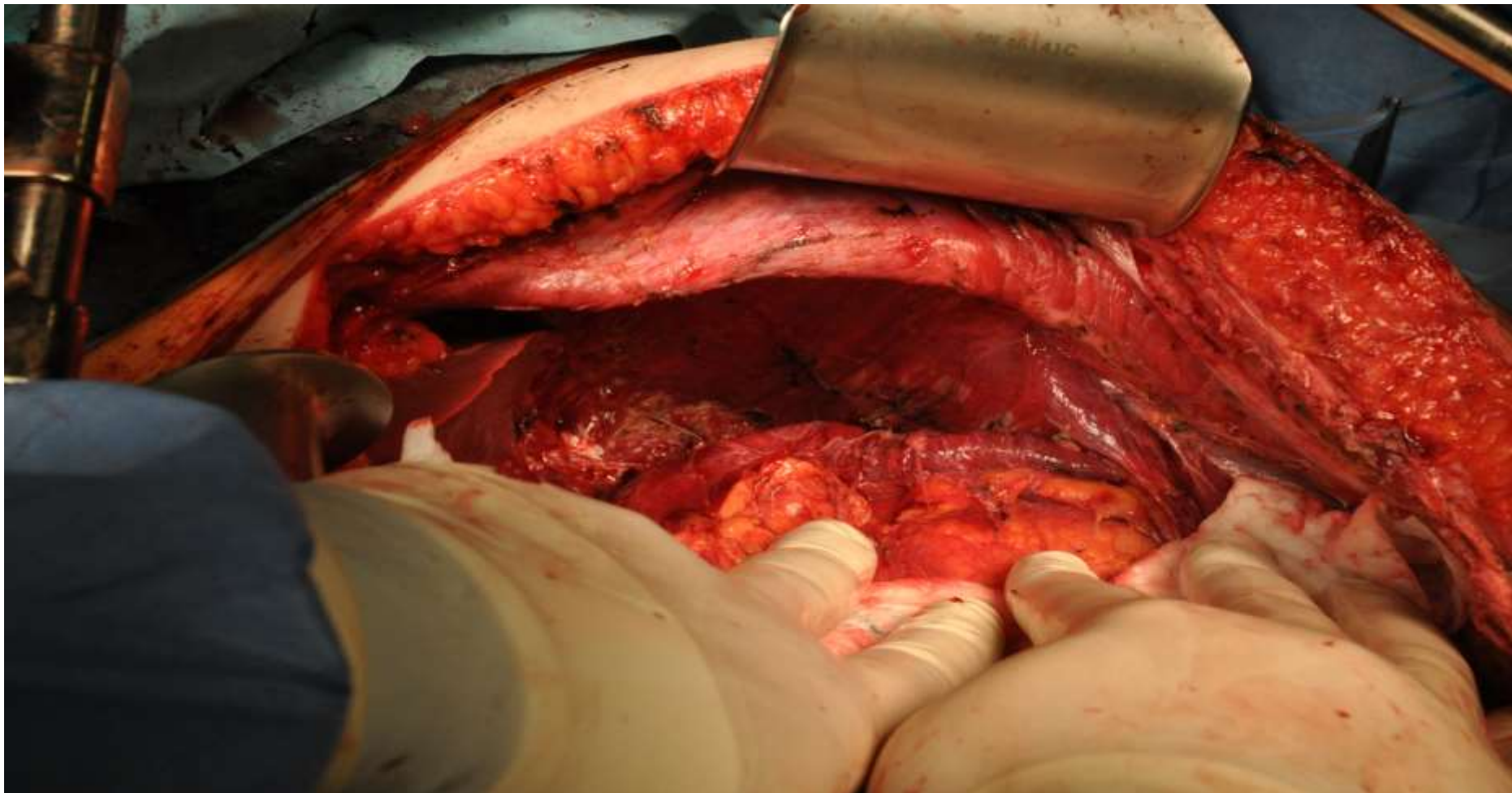
I. chirurgická klinika



FAKULTNÍ NEMOCNICE[®]
OLOMOUC

profesionalita a lidský přístup

CRS

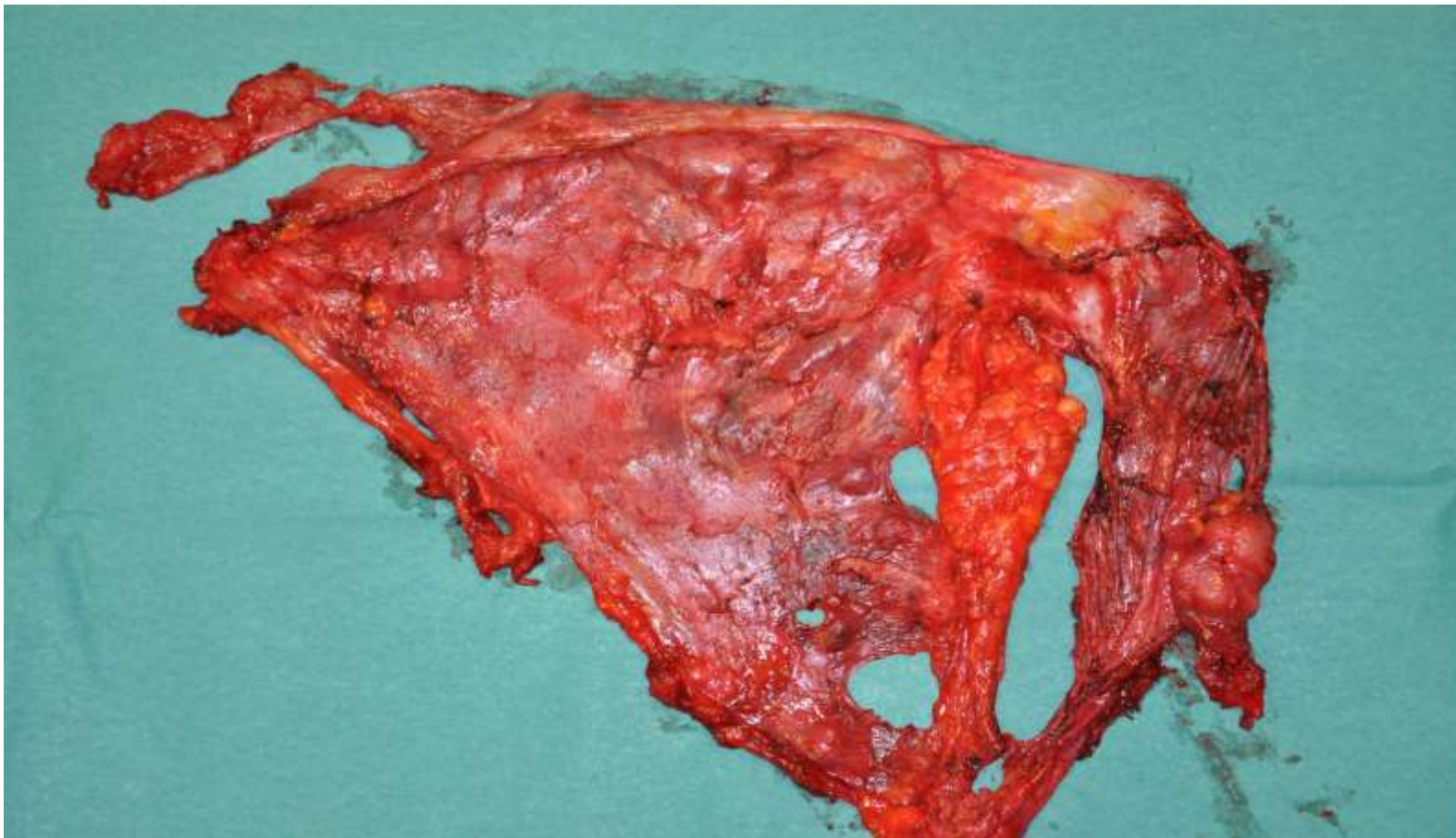


Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

I. chirurgická klinika


**FAKULTNÍ NEMOCNICE[®]
OLOMOUC**
profesionalita a lidský přístup

CRS



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

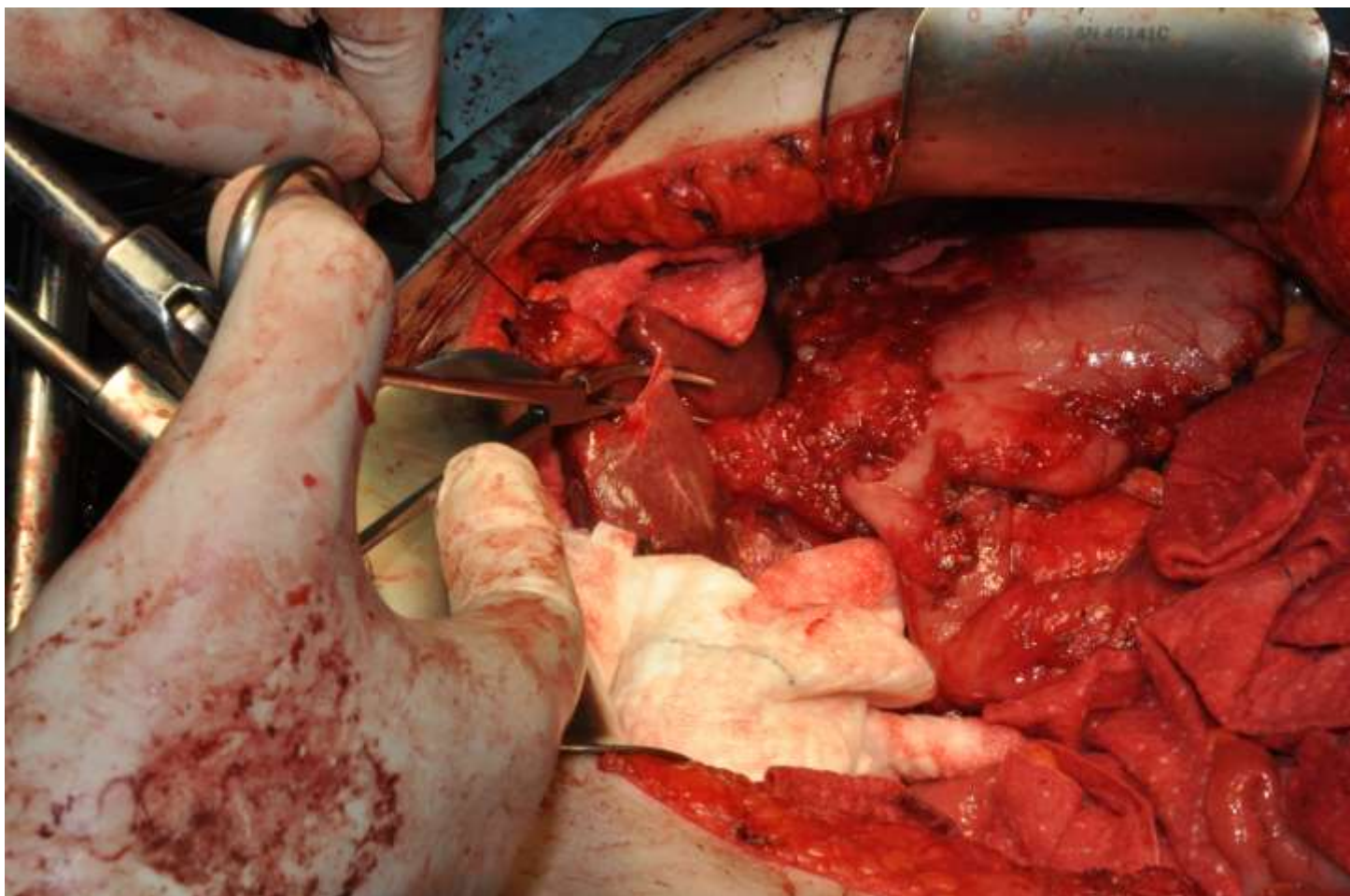
I. chirurgická klinika



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC

profesionalita a lidský přístup

CRS



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

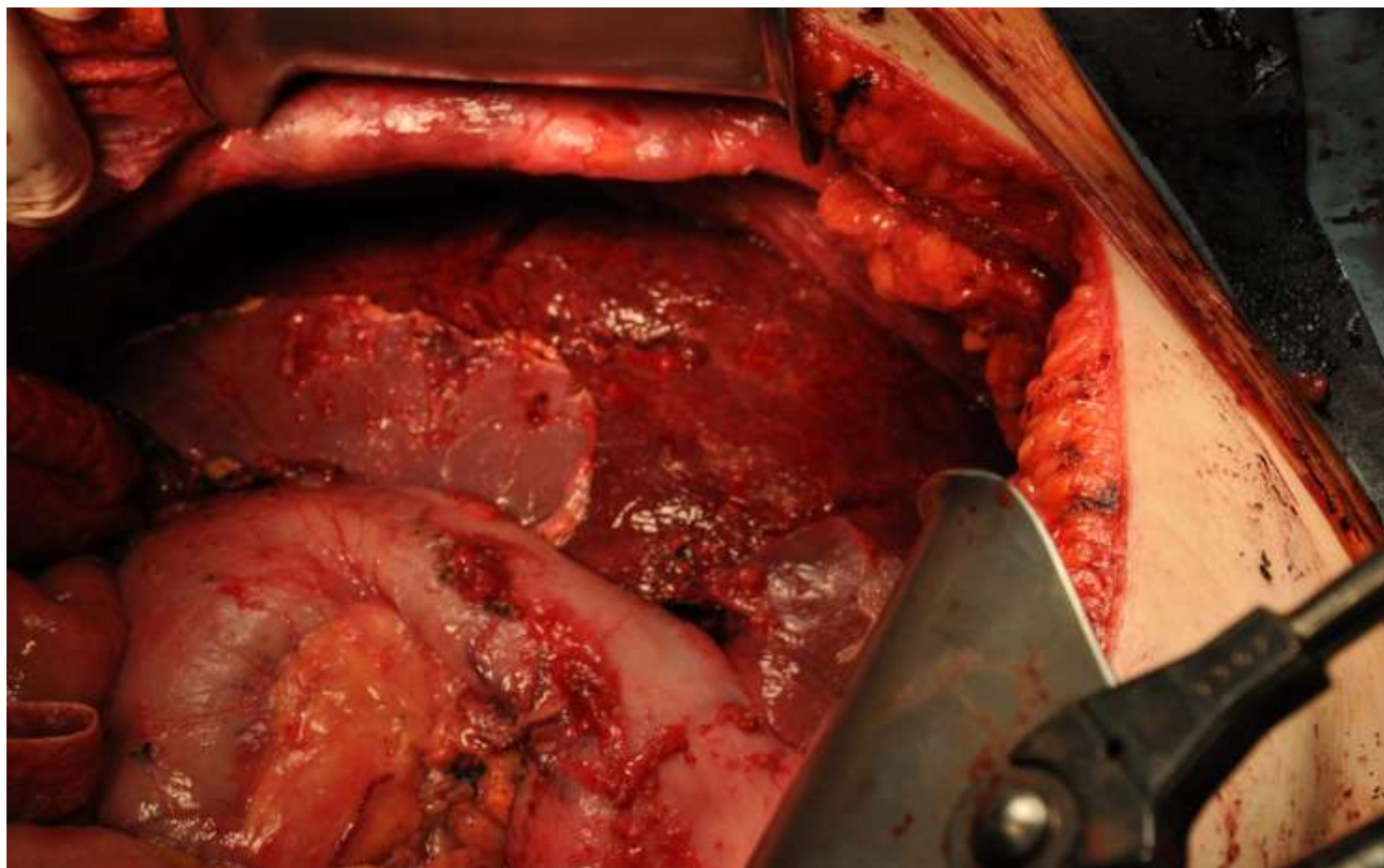
I. chirurgická klinika



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC

profesionalita a lidský přístup

CRS



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

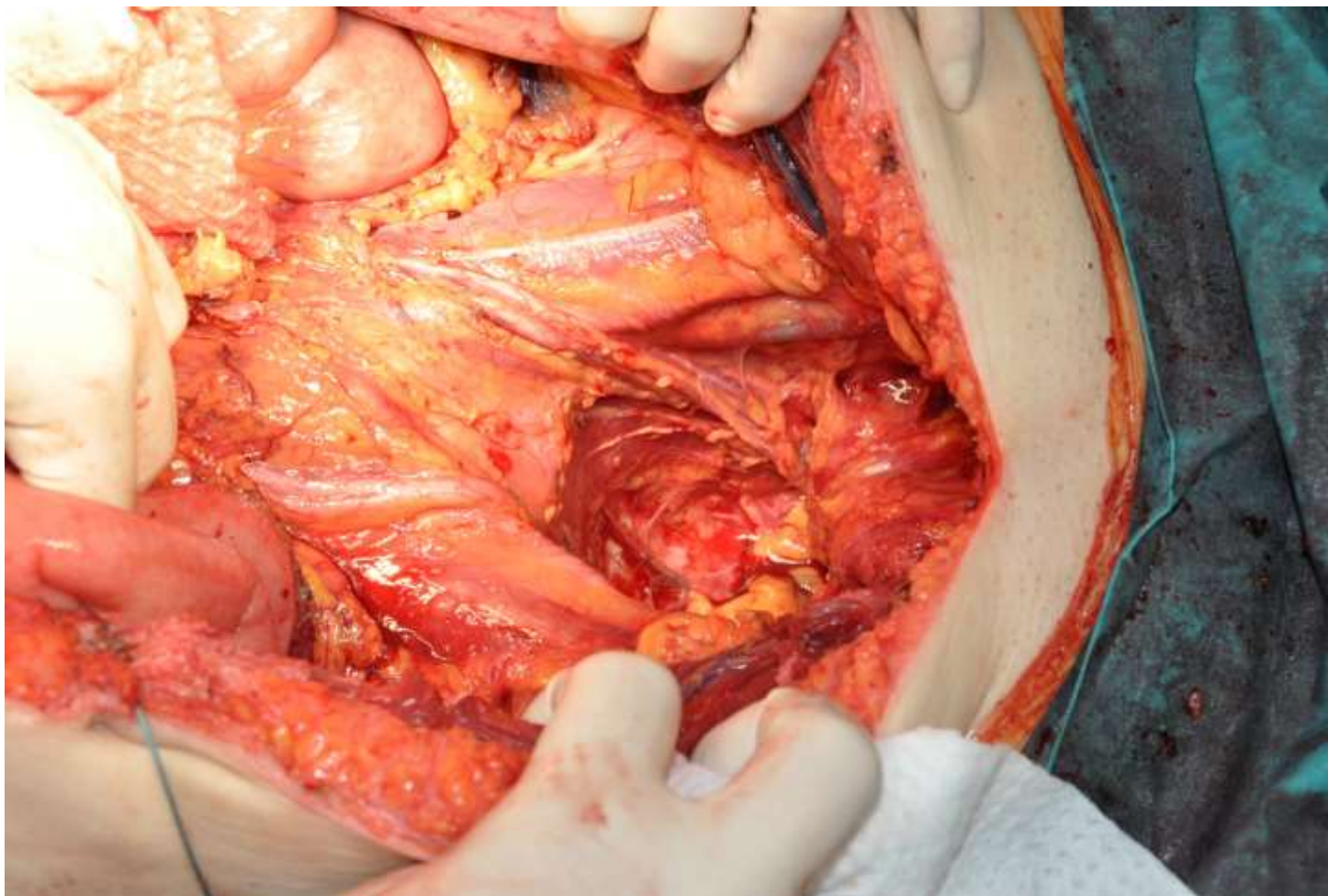
I. chirurgická klinika



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC

profesionalita a lidský přístup

CRS



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

I. chirurgická klinika



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC

profesionalita a lidský přístup

HIPEC=intraperitoneální hypertermická chemoperfúze



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

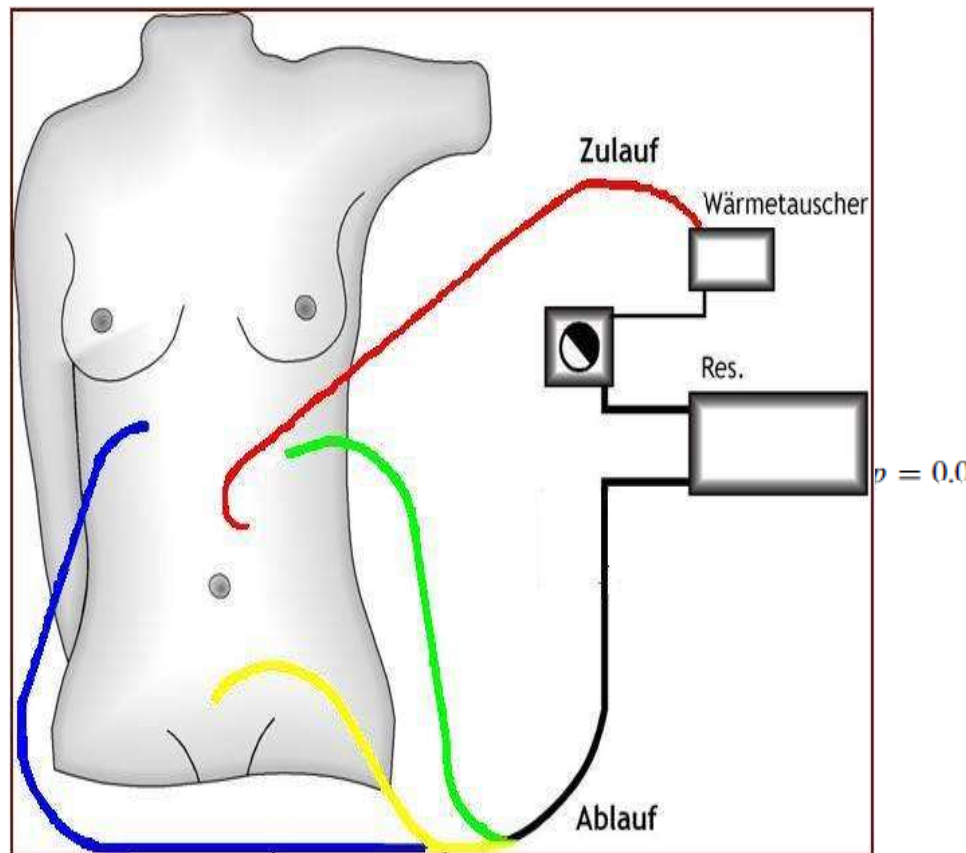
I. chirurgická klinika



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC

profesionalita a lidský přístup

HIPEC=intraperitoneální hypertermická chemoperfúze



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

I. chirurgická klinika



FAKULTNÍ NEMOCNICE[®]
OLOMOUC

profesionalita a lidský přístup

Závěr

- Studie s IDS+HIPEC prokázala benefit 12 měsíců celkového přežití a 3,5 měsíců delšího celkové přežívání
- Studie s CRS+HIPEC u recidivujícího ca ovaria prokázaly benefit zejména u platina-rezistentních pacientek

→ CRS+ HIPEC doxorubicin a MMC by měla být individuálně zvažována pro pacientky s recidivou u platina-rezistentních pacientek v dobrém fyzickém stavu

→ CRS+ HIPEC DDP and paclitaxel by měla být individuálně zvažována u pacientek s recidivou ca ovaria u platina-senzitivních nemocných s dobrým celkovým fyzickým stavem



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

I. chirurgická klinika



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC

profesionalita a lidský přístup

Závěr

- Je potřeba dalších studií, jež by prokázaly vztah mezi histologickým a genetickým statusem ca ovaria a významu HIPEC a jednotlivých intraperitoneálně užitých cytostatik
- Stále nejlepší volbou v léčbě tohoto onemocnění je kombinovaná léčba s nabídkou nových modalit, jež byly zavedeny do klinické praxe (targeted therapy- VEGFR and PARP inhibition, immunotherapy- pembrolizumab, etc.)

→ pacientky by měly být referovány do Center



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

I. chirurgická klinika



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC

profesionalita a lidský přístup

Děkuji za pozornost



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

I. chirurgická klinika



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC

profesionalita a lidský přístup