



Cytoreduktiv kirurgi (CRS) og HIPEC behandling af peritoneale metastaser (PM) til patienter med kolorektalkræft

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

24. april 2023 (DCCG)

Administrativ godkendelse

2. maj 2023 (Sekretariatet for Kliniske
Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. maj 2024

INDEKSERING

kolorektalkræft, carcinose, CRS, HIPEC

Indholdsfortegnelse

Ændringslog (nyt siden sidst)	2
1. Anbefalinger (Quick guide)	2
Kolorektalcancer med peritoneale metastaser (PM) – Vurdering	2
Kolorektalcancer med PM - Behandling	2
Kolorektalcancer med PM - Profylaktisk HIPEC	3
Kolorektalcancer med PM - Postoperativ systemisk kemoterapi	3
Kolorektalcancer med PM - Recidivbehandling	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	5
Kolorektalcancer med PM – Vurdering.....	5
Kolorektalcancer med PM - Behandling	6
Kolorektalcancer med PM – Profylaktisk HIPEC	9
Kolorektalcancer med PM - Postoperativ systemisk kemoterapi	11
Kolorektalcancer med PM - Recidivbehandling	11
4. Referencer	13
5. Metode	18
6. Monitoreringsplan.....	19
7. Bilag	20
Om denne kliniske retningslinje.....	23

Ændringslog (nyt siden sidst)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjen har gennemgået en omfattende revision og justering af alle anbefalinger. Derudover er der foretaget en opdateret litteratursøgning og grundig gennemgang af litteraturen og nye studier. Arbejdsgruppen er derudover blevet udvidet således den nu består af både kirurger og onkologer.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Kolorektalcancer med peritoneale metastaser (PM) – Vurdering

1. Alle patienter med billeddiagnostisk eller histologisk påvist isoleret PM skal vurderes på lokal MDT med henblik på behandlingsstrategi, baseret på tumorbiologi, markørstatus mv. (D)
2. Patienter med isoleret PM bør vurderes på cytoreduktiv kirurgi (CRS) center, såfremt følgende er gældende (B):
 - Alder ≤ 75 år (ældre patienter kan vurderes såfremt god almen tilstand), ASA score ≤ 3 og WHO Performance Score < 2 .
3. Patienter med PM og samtidige ekstraperitoneale metastaser kan, i udvalgte tilfælde med sygdomskontrol på systemisk behandling, vurderes mhp. cytoreduktiv kirurgi (CRS), såfremt følgende er opfyldt (D)
 - Alder ≤ 75 år, ASA score ≤ 3 og WHO Performance Score < 2 .
 - Potentielt kurable ekstraperitoneale metastaser som er egnede til lokalbehandling.

Kolorektalcancer med PM - Behandling

4. Patienter med isoleret PM kan behandles med cytoreduktiv kirurgi (CRS) direkte eller forudgået af 3 måneders systemisk onkologisk behandling (B)
 - Beslutning om systemisk onkologisk behandling kan foretages på enten lokal MDT eller på CRS center, på baggrund af vurdering af følgende parametre (D)
 - nylig systemisk behandling
 - tumorbiologi
 - tumorafledte symptomer, herunder større ovariemetastase(r)

5. **Behandling af isoleret PM med kurativ intention indbefatter cytoreduktiv kirurgi (CRS) (B)**
6. **Ved fund af synkron PM peroperativt bør primær tumor lades in situ for at muliggøre snarlig tarmresektion kombineret med cytoreduktiv kirurgi (CRS) (B)**
 - **Er PM udelukkende lokaliseret på det tumorbærende segment, kan der foretages standard resektion af tumorbærende segment, og patienten bør efterfølgende vurderes på CRS center (D)**
7. **Cytoreduktiv kirurgi (CRS) i kombination med *oxaliplatin*-baseret hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) anbefales ikke (B)**
 - **Såfremt HIPEC skønnes indiceret, kan mitomycin-C (MMC) baseret HIPEC anvendes (C)**

Kolorektalcancer med PM - Profylaktisk HIPEC

8. **Der er ikke indikation for profylaktisk HIPEC (B).**

Kolorektalcancer med PM - Postoperativ systemisk kemoterapi

9. **Postoperativ systemisk kemoterapi kan tilbydes, hvorfor der bør foretages onkologisk vurdering efter CRS (C)**

Kolorektalcancer med PM - Recidivbehandling

10. **Cytoreduktiv kirurgi (CRS) kan gentages i tilfælde af recidiv af peritoneale metastaser med samme indikationer og kontraindikationer (C)**

2. Introduktion

Definition: Peritoneale metastaser (PM; tidligere benævnt peritoneal karcinose) er spredning til peritoneum af enhver form for cancer, som ikke udgår fra selve peritoneum.

PM kan i en vis udstrækning diagnosticeres billeddiagnostisk, mens histologisk verifikation er definitivt. Såfremt PM, som eneste metastaseringsform, påvises billeddiagnostisk eller klinisk (fx peroperativt) og det har terapeutiske konsekvenser, bør PM histologisk verificeres. Alternativt bør billeddiagnostikken vurderes af to speciallæger.

På diagnositidspunktet har ca. 5-6% af patienter med kolorektal cancer synkron PM baseret på nylige populationsbaserede registerstudier fra Danmark og Holland (1, 2)[2b].

Efter kurativ operation for stadium II og III kolorektal cancer får henholdsvis 13% og 31% recidiv eller fjernmetastaser inden for 5 år baseret på det danske COLOFOL studie (3)[2b]. Svenske data for kolon cancer viser tilsvarende resultater med 5-års recidivrater på 5%, 12% og 33% for stadium I, II og III (4)[2c]. Det er rapporteret, at ca. 5-10% udvikler metakrone PM, hvoraf ca. halvdelen udelukkende har PM (5)[2a]. PM er den tredje-hyppigste manifestation af recidiv ved kolorektal cancer (3)[2b]. Danske data viser, at risikoen for metakrone PM er godt 2% 5 år efter kurativ behandling af kolorektal cancer. Risikoen stiger med stigende T- og N-kategori, højresidig primær tumorlokalisering, ekstramural veneinvasion, akut kolorektal cancer kirurgi, R1 resektion og BRAFV600Emut (2, 6, 7)[2b]. Patienter med en pT4N2 højresidig koloncancer, som resekeres akut, har omkring 13% risiko for at udvikle PM indenfor 3 år efter tarmresektionen ifølge danske DCCG data (6)[2a].

Alt i alt får op til 11% af patienter med kolorektal cancer på et tidspunkt PM (8)[2b] og kan være potentielle kandidater til intenderet kurativ behandling i form af cytoreduktiv kirurgi (CRS) kombineret med hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) og ledsagende systemisk kemoterapi (9, 10)[2b].

Denne retningslinje behandler anbefalinger vedrørende behandling af kolorektal cancer og PM.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Patienter med kolorektal kræft og peritoneale metastaser.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Kolorektalcancer med PM – Vurdering

1. Alle patienter med billeddiagnostisk eller histologisk påvist isoleret PM skal vurderes på lokal MDT med henblik på behandlingsstrategi, baseret på tumorbiologi, markørstatus mv. (D)
2. Patienter med isoleret PM bør vurderes på CRS center, såfremt følgende er gældende (B):
 - Alder ≤ 75 år, ASA score ≤ 3 og WHO Performance Score < 2 .
3. Patienter med PM og samtidige ekstraperitoneale metastaser kan, i udvalgte tilfælde med sygdomskontrol på systemisk behandling, vurderes mhp. CRS, såfremt følgende er opfyldt (D)
 - Alder ≤ 75 år (ældre patienter kan vurderes såfremt god almen tilstand), ASA score ≤ 3 og WHO Performance Score < 2 .
 - Potentielt kurable ekstraperitoneale metastaser som er egnede til lokalbehandling.

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 1-2:

Patienten skal primært vurderes på lokal MDT, hvor der udfærdiges klinisk TNM stadietildeling. Almentilstand, performancestatus, komorbiditet og eventuelle patientpræferencer beskrives i konferencenotatet (11). Tumorbiologien inkl. tumorbiologiske profil (RAS, RAF mutationer, MMR status, differentieringsgrad herunder signetringscellecarcinom) noteres (12, 13). Ligeledes skal der ud fra koloskopifund og CT-skanning vurderes om der er tegn på tarmobstruktion.

På lokal MDT foretages en første vurdering ift. om det drejer sig om *oligometastatisk sygdom (isoleret PM)* eller om det drejer sig om mere *ekstensiv metastatisk sygdom (med også ekstraperitoneale metastaser)*. Denne opdeling kan have betydning for den supplerende medicinske behandlings formål. Principperne herfor er beskrevet i DCCG onkologisk mCRC retningslinje. Der tages stilling til om systemisk onkologisk behandling eller evt. immunterapi (i tilfælde af dMMR-status) bør påbegyndes som den indledende behandlingsmodalitet. Det vil oftest være tilfældet, hvis der er mere udbredt sygdom. Såfremt der er tvivl herom ved den lokale MDT, henvises patienten til MDT vurdering på CRS center.

Patienter med isoleret PM og alder ≤ 75 år (og ældre såfremt god almen tilstand), ASA score ≤ 3 og WHO Performance Score < 2 bør henvises – direkte eller efter systemisk onkologisk behandling eller immunterapi - til vurdering på CRS center (14, 15), se i øvrigt anbefaling 4.

Såfremt der indledes med systemisk onkologisk behandling eller immunterapi foretages status-(PET)-CT-skanning efter 2-3 måneders behandling og ny vurdering på den lokale MDT. Vurderes patienten at kunne være

potentiel kandidat til CRS fremsendes skanninger (før og efter behandling) incl. beskrivelser sammen med et systematisk conferenceoplæg til CRS center mhp. MDT vurdering. Den systemiske onkologiske behandling kan fortsættes i den afklarende fase.

Ad anbefaling 3:

Levermetastaser som er tilgængelige for lokalbehandling er ikke længere en kontraindikation, da der kan opnås næsten samme overlevelse (5 årsoverlevelse på op til 48%) som efter CRS+HIPEC for PM alene (16-20)[2b-]. Der kan være øget morbiditet dog primært ved simultan større leverkirurgi (20-22). En metaanalyse fra Flood et al fra 2021, der inkluderende 8 studier, viste således ikke øget komplikationsrate, når man sammenlignede CRS og HIPEC med CRS og HIPEC samt leverresektion (18)[1a]. Prognosen forringes dog i tilfælde af mere end 3 levermetastaser; dette antal er dog baseret på to mindre studier og det nøjagtige antal kan derfor være svært at udtale sig om (23, 24)[2c]. Tilsvarende kan der opnås overlevelsesgevinst af CRS+HIPEC ved andre kurable ekstra-peritoneale metastaser, herunder lungemetastaser (25)[2c-].

Patientværdier og – præferencer

Der er ingen foreliggende litteratur, som beskriver patientpræferencer, men en så nøjagtig præoperativ klarlægning af en tumors relationer og beslutning om behandlingsplan på et specialisnivea har åbenlyse fordele for patienten.

Rationale

Jf. Sundhedsstyrelsens Specialeplan for Kirurgi er den kirurgiske behandling (CRS) af PM en højt specialiseret funktion og der i Danmark varetages af Aarhus Universitetshospital, som har den fornødne erfaring til multidisciplinær beslutningstagen på specialisnivea.

Kolorektalcancer med PM - Behandling

- 4. Patienter med isoleret PM kan behandles med CRS direkte eller forudgået af 3 måneders systemisk onkologisk behandling (B)**
 - **Beslutning om systemisk onkologisk behandling kan foretages på enten lokal MDT eller på CRS center, på baggrund af vurdering af følgende parametre (D)**
 - nylig systemisk behandling
 - tumorbiologi
 - tumorafledte symptomer, herunder større ovariemetastase(r)
- 5. Behandling af isoleret PM med kurativ intention indbefatter cytoreduktiv kirurgi (CRS) (B)**
- 6. Ved fund af synkron PM peroperativt bør primær tumor lades in situ for at muliggøre snarlig tarmresektion kombineret med CRS (B)**

- Er PM udelukkende lokaliseret på det tumorbærende segment, kan der foretages standard resektion af tumorbærende segment, og patienten bør efterfølgende vurderes på CRS center (D)

7. Cytoreduktiv kirurgi (CRS) i kombination med *oxaliplatin*-baseret hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) anbefales ikke (B)

- Såfremt HIPEC skønnes indiceret, kan mitomycin-C (MMC) baseret HIPEC anvendes (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 4-5:

Intenderet kurativ behandling af peritoneale metastaser

PM har den dårligste prognose i forhold til andre metastaseringsformer. Således er overlevelsen for patienter med PM også kortere end for patienter med andre fjernmetastaser (26, 27).

Ubehandlet er medianoverlevelsen lav og i nogle opgørelser rapporteret helt ned til median OS på 3 mdr. (28) (2a). Traditionelt har der kun været palliative behandlingstilbud i form af palliativ systemisk kemoterapi, behovsorienteret kirurgi og understøttende behandling. Evidensen for systemisk behandling af PM er begrænset, idet andelen af patienter i studier med palliativ kemoterapi er lav (< 5 pct.) (10)[1a].

Medicinsk onkologisk behandling af PM fra CRC følger de generelle principper beskrevet i DCCGs retningslinjer for mCRC med oligometastasing. Der findes ingen randomiserede studier med systemisk onkologisk behandling, der sikkert kan belyse optimale valg af kemoterapi og varighed for patienter, der undergår intenderet kurativ kirurgisk behandling af PM.

De europæiske og amerikanske onkologi-organisationer ESMO og ASCO, anbefaler, at CRS ledsages af systemisk onkologisk behandling (29, 30). I PRODIGE 7 (31)[1b], som til dato er det største randomiserede studie vedrørende CRS og HIPEC, modtog 82% af patienterne kemoterapi før det kirurgiske indgreb. Man anbefalede op til 6 mdr.s kemoterapi i det samlede forløb. Studiet rapporterede en høj median OS på 41 mdr. med en sygdomsfri 5 års overlevelse på 15%.

Patienter med tumorafledte symptomer (bl.a. tumornær abscedering, trykgener fra tumor og/eller PM, subileus som ikke kan håndteres efter gældende DCCG retningslinje og lign.), som absolut eller relativt kontraindicerer systemisk onkologisk behandling, bør henvises direkte til CRS center.

Patienter, som udvikler PM under eller efter nylig systemisk onkologisk behandling (inden for 6-12 mdr.), vurderes ikke at have effekt af fornyet systemisk behandling og bør henvises direkte til CRS center.

Ovariemetastaser har lav respons af systemisk onkologisk behandling og beskrives ligefrem at være kemo-resistente (32, 33), om end årsagen er ukendt. Baseret på klinisk erfaring bør patienter med tumorafledte symptomer, f.eks. større ovariemetastaser, henvises direkte til CRS center.

Cytoreduktiv kirurgi (CRS) kombineret med hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) er et behandlingsregime for selekterede patienter med PM (34)[5]. CRS+HIPEC har i snart 20 år været standardbehandling til patienter med isolerede PM og med kurativ intention (35)[2a] (14, 15) [2b] baseret på et hollandsk RCT fra 2003 (36)[1b] og siden bekræftet i talrige kohortestudier. Det franske PRODIGE 7 studie fra 2021, hvori

i alt 265 patienter blev randomiseret til CRS og oxaliplatin-baseret HIPEC eller CRS alene, rapporterede en median overlevelse på 41 mdr. efter CRS alene og uden en overlevelsesgevinst af oxaliplatin-HIPEC i tillæg til CRS (31)[1b], se i øvrigt under anbefaling 6 nedenfor.

De vigtigste prognostika for langtidsoverlevelse er udbredning af PM og kompletheden af cytoreduktion. Stigende PCI score (se bilag 1) er forbundet med kortere overlevelse (31, 37). Opnås komplet cytoreduktion, dvs. al makroskopisk tumorvæv kan fjernes (CC-0), er der i det hollandske RCT rapporteret en medianoverlevelse på 43 mdr. (36)[1b]. Hvis residualtumor havde en maksimal størrelse på 2,5 mm, var medianoverlevelse 17 mdr. mod kun 5 mdr. ved residualtumor >2,5 mm. Talrige kohortestudier har siden vist, at komplet cytoreduktion, CC-0, er den vigtigste prognostiske faktor for overlevelse (37). Forventet komplet cytoreduktion var en forudsætning for inklusion i det franske PRODIGE 7 og blev opnået hos 91%.

Ad anbefaling 6:

Peroperativ fund af synkron PM

Det mest optimale tidspunkt for CRS (+/- HIPEC) ved synkron PM er på tidspunktet for resektion af primær tumor (38)[2b]. Heraf følger, at resektion af primær tumor uden samtidig CRS (+/- HIPEC) er mindre optimal, da frie tumorceller kan indkapsles i den efterfølgende fibrose- og adhærencedannelse. Herved gøres tumorcellerne mindre tilgængelige for kemopræparatet i forbindelse med HIPEC, som trænger ind i vævet ved diffusion og max 2-3 mm.

Hvis tumor og PM er reseceret, er der stadig en mulighed for CRS (+/- HIPEC) med kurativ intention men, baseret på klinisk erfaring, er større resektioner ofte nødvendige på grund af implantation af cancerceller sv.t. de tidligere kirurgiske resektionsflader.

Hvis der er foretaget *laparoskopi* uden samtidig resektion af primære tumor og/eller PM, bør CRS (+/- HIPEC) foretages i umiddelbar fremtid. Opstår der komplikationer efter den laparoskopiske operation, kan det være nødvendigt at udsætte CRS (+/- HIPEC) i 3-6 mdr.

Hvis der er foretaget *åben operation* uden samtidig resektion af primære tumor og/eller PM, skal man tilstræbe definitiv kirurgi i dagene efter, da der er et kirurgisk "vindue" på op til 10 dage for CRS (+/- HIPEC). Alternativt skal CRS (+/- HIPEC) udsættes mindst 3 mdr. Hvis der derimod er foretaget resektion af primære tumor +/- PM, er det nødvendigt at vente mindst 3 mdr. af hensyn til adhærencedannelse. I den periode skal der tilbydes supplerende præoperativ kemoterapi jf. DCCGs retningslinjer for mCRC med oligometastaser. Herunder kan der dog ske sygdomsprogression hos mindst 11% af patienterne (39)[2b].

Ad anbefaling 7:

Cytoreduktiv kirurgi i kombination med hyperterm intraperitoneal kemoterapi

Evidensen i forhold til CRS + HIPEC baserer sig på to RCT studier og adskillige observationelle studier (se bilag 2).

I HIPEC regimet for kolorektal cancer er der traditionelt anvendt mitomycin C (MMC) (40)[2b] pga. bl.a. høj molekylærvægt resulterende i minimal systemisk absorption. Da oxaliplatin er standard systemisk behandling

ved kolorektal cancer har et HIPEC regime med oxaliplatin administreret bidirektionelt med 5-flourouracil og leucovorin systemisk (41)[1c] vundet indpas.

Det franske PRODIGE 7 fra 2021 (38) var designet til at undersøge effekten af oxaliplatin-baseret HIPEC i tillæg til CRS med hypotesen, at oxaliplatin-HIPEC kunne øge medianoverlevelsen fra 30 til 48 mdr. Studiet inkluderede 265 patienter og rapporterede en median overlevelse på 41 mdr. efter CRS alene og uden en overlevelsesgevinst af oxaliplatin-HIPEC i tillæg til CRS (31)[1b]. Skylltiden for HIPEC var 30 minutter. 82% af patienterne modtog systemisk onkologisk behandling i op til 6 mdr. forinden. Der er dog rejst mange kritikpunkter af studiet, hvor resultaterne fra dette studie ikke er direkte overførbare til en dansk kontekst.

CRS er gennem tiden udviklet med HIPEC som en integreret del af den samlede behandling. Evidensen for den additive effekt af HIPEC og/eller de mulige additive bivirkninger ved dette er dog aldrig undersøgt i et randomiseret studie før Prodiges7 (31). I dette studie var det udelukkende oxaliplatin, der anvendtes. Den internationale peritoneale onkologigruppe (PSOGI) anbefaler derfor, at patienter med PM uændret henvises til centre for CRS, mens der afventes yderligere evidens (40, 42, 43). Denne arbejdsgruppe læner sig også op af denne anbefaling indtil der måtte komme anden evidens. Rationalet for at anvende HIPEC med brug af mitomycin C, hvor skylletiden oftest er 90 minutter, er i overensstemmelse med praksis i andre lande såsom Sverige, Norge, England, Irland og Holland.

Patientværdier og – præferencer

Patientpræferencer er beskrevet i et dansk kvalitativt studie, hvor ønsket om samlet overlevelse (OS) og sygdomsfri overlevelse (DFS) vægter tungt (44).

Et kirurgisk tilbud om resektion af peritoneale metastaser vil altid indebære patientinddragelse med beskrivelse af fordele og risici ud fra foreliggende data, og inddragelse af patientpræference.

Rationale

Der er ingen tvivl om at cytoreduktiv kirurgi er hjørnестenen i behandlingen af PM, hvorfor dette anbefales ved denne population.

Stillingtagen til om patienterne skal tilbydes CRS+HIPEC tages på multidisciplinær team konference på CRS-center, hvor faktorer som billeddiagnostisk udbredning, resektabilitet, komorbiditet, patologi og extra-peritoneal metastatisk sygdom tages i betragtning. Eventuel extra-peritoneal metastatisk sygdom skal være resektabel/egnet til lokal behandling (16, 37, 45). Ligeledes vurderes operabilitet i samarbejde mellem kirurg og anæstesiolog ud fra fysiologisk alder og komorbiditet. Endelig stillingtagen til CRS+HIPEC kan dog først gøres peroperativt ud fra PCI score (max PCI 15-17) (37).

Kolorektalcancer med PM – Profylaktisk HIPEC

8. Der er ikke indikation for profylaktisk HIPEC (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 8:

I PROPHYLOCHIP, blev 150 høj-risiko patienter (58 patienter med lokaliserede PM (reseceret sammen med resektion af primære tumor), 15 patienter med metastaser til ovarier (reseceret sammen med resektion af primære tumor), 53 patienter med perforeret tumor, og 24 patienter med en kombination) efter afsluttet adjuverende systemisk kemoterapi randomiseret til vanlig opfølgning eller second-look laparotomi plus oxaliplatin-HIPEC (46)[1a]. Der var ingen forskel i overlevelse eller sygdoms-fri overlevelse (RFS). 3 års RFS var 53% i standard-armen og 44% i second-look gruppen og i en editorial i Lancet Oncology konkluderes at der ikke er indikation for second-look vurdering (47).

I det hollandske studie COLOPEC blev 204 patienter med cT4 tumorer og/eller tumor perforation randomiseret til adjuverende HIPEC efterfulgt af adjuverende systemisk kemoterapi vs adjuverende systemisk kemoterapi alene (48)[1b]. Det primære endepunkt 18 måneders peritoneal metastase fri-overlevelse var uden signifikant forskel i de to grupper (76% vs 81%). I en editorial i Lancet GH anførte man, at COLOPEC studiet ikke støtter adjuverende HIPEC med oxaliplatin, og at COLOPEC supplerer litteraturen, således at der nu er flere randomiserede studier, som sætter spørgsmål ved værdien af HIPEC i profylaktisk setting (49)[5].

Der foreligger aktuelt ingen evidens for effekt af profylaktisk HIPEC ved kolorektal kræft. I det franske PROPHYLOCHIP med second-look procedure tillod man inklusion af patienter, som havde fået reseceret PM, hvilket vanskeliggør tolkning af resultaterne (46)[1b]. Sådanne patienter burde i stedet være behandlet med CRS+HIPEC.

Patientværdier og – præferencer

Der er ingen foreliggende litteratur som beskriver patientpræferencer. Profylaktisk HIPEC ved kolorektalcancer tilbydes på nuværende tidspunkt ikke udenfor protokol.

Rationale

Profylaktisk HIPEC kan for nuværende ikke anbefales og arbejdsgruppen afventer resultater fra det spanske multicenter HIPECT4 studie inden den videre stillingtagen til profylaktisk HIPEC (50). Resultaterne af dette studie, med gevinst i 3 års lokal kontrolrate, men ikke i overlevelse, ved profylaktisk HIPEC i forbindelse med kirurgi for T4 kolorektal cancer, er fremlagt på ESMO kongres 2022.

Kolorektalcancer med PM - Postoperativ systemisk kemoterapi

9. Postoperativ systemisk kemoterapi kan tilbydes, hvorfor der bør foretages onkologisk vurdering efter CRS (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 9:

Der findes ingen randomiserede studier, der belyser effekten af postoperativ adjuverende onkologisk behandling efter operation for PM med CRS, og der er generelt sparsom litteratur vedrørende adjuverende systemisk onkologisk behandling i forbindelse med kirurgi for CRC metastaser. Aktuelt afventes resultater af CAIRO VI (51), hvor effekten af perioperativ systemisk onkologisk behandling undersøges.

Tid til start af postoperativ systemisk kemoterapi var i PRODIGE 7 ca. 60 dage (56 dage for CRS alene og 67 dage for CRS+HIPEC) regnet fra udskrivelsesdato (31). Hypotetisk er der risiko for progression af mikroskopisk restsygdom, hvis der går for lang tid før påbegyndelse af adjuverende kemoterapi.

Om systemisk kemoterapi skal placeres før og/eller efter det kirurgiske indgreb er en individuel MDT-vurdering i fælles beslutningstagen med patienten.

For postoperativ adjuverende behandling af patienter, som har gennemgået CRS, henvises til DCCG's nationale guidelines vedrørende behandling af mCRC med oligometastaser (DCCG.dk, retningslinjer/onkologi).

Patientværdier og – præferencer

Ved vurdering af indikation for postoperativ onkologisk behandling inddrages patient og pårørende i fælles beslutningstagning inkluderende patient præference, komorbiditet, postoperativ almen tilstand mv.

Kolorektalcancer med PM - Recidivbehandling

10. CRS kan gentages i tilfælde af recidiv af peritoneale metastaser med samme indikationer og kontraindikationer (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 10:

Gentagen CRS+HIPEC (re-HIPEC) er en sikker procedure, hvor der rapporteres en høj median overlevelse hos selekterede patienter. Et canadisk studie viste baseret på 37 re-HIPEC procedurer har rapporteret en median overlevelse på 40 måneder (52). Et amerikansk multicenterstudie viste en median overlevelse på 73 måneder efter 158 re-HIPEC procedurer (53). Derudover viser studier generelt ikke forskel på komplikationsraten mellem første og anden CRS+HIPEC procedure (52-55). Generelt er der ikke lavet undersøgelser på prædiktorer for et bedre resultat efter re-HIPEC. Udvælgelseskriterierne bør derfor følge de sædvanlige kriterier for CRS og HIPEC, idet hurtigt tilbagefald er et dårligt prognostikum (56)[C]. Patient selektion bør udføres via MDT på CRS-center (57).

Patientværdier og – præferencer

Der foreligger ikke i litteraturen en afdækning af patient præferencer, men et kirurgisk tilbud om operation i tilfælde af recidiv af peritoneale metastaser vil altid indebære patientinddragelse med beskrivelse af fordele og risici ud fra foreliggende data.

Rationale

Der foreligger ikke randomiserede studier, der kan ligge til grund for denne anbefaling, hvorfor anbefalingen bygger på observationelle studier.

4. Referencer

1. Rovers KP, Bakkers C, Nienhuijs SW, Burger JWA, Creemers GM, Thijs AMJ, et al. Perioperative Systemic Therapy vs Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Alone for Resectable Colorectal Peritoneal Metastases: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2021;156(8):710-20.
2. Bakkers C, Lurvink RJ, Rijken A, Nienhuijs SW, Kok NF, Creemers GJ, et al. Treatment Strategies and Prognosis of Patients With Synchronous or Metachronous Colorectal Peritoneal Metastases: A Population-Based Study. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(13):9073-83.
3. Hansdotter P, Scherman P, Petersen SH, Mikalonis M, Holmberg E, Rizell M, et al. Patterns and resectability of colorectal cancer recurrences: outcome study within the COLOFOL trial. *BJS Open.* 2021;5(4).
4. Osterman E, Glimelius B. Recurrence Risk After Up-to-Date Colon Cancer Staging, Surgery, and Pathology: Analysis of the Entire Swedish Population. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(9):1016-25.
5. Segelman J, Granath F, Holm T, Machado M, Mahteme H, Martling A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2012;99(5):699-705.
6. Ravn S, Heide-Jorgensen U, Christiansen CF, Verwaal VJ, Hagemann-Madsen RH, Iversen LH. Overall risk and risk factors for metachronous peritoneal metastasis after colorectal cancer surgery: a nationwide cohort study. *BJS Open.* 2020;4(2):284-92.
7. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2011;117(20):4623-32.
8. Lurvink RJ, Bakkers C, Rijken A, van Erning FN, Nienhuijs SW, Burger JW, et al. Increase in the incidence of synchronous and metachronous peritoneal metastases in patients with colorectal cancer: A nationwide study. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(5):1026-33.
9. Razenberg LG, van Gestel YR, Creemers GJ, Verwaal VJ, Lemmens VE, de Hingh IH. Trends in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(4):466-71.
10. Thomassen I, van Gestel YR, Lemmens VE, de Hingh IH. Incidence, prognosis, and treatment options for patients with synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal origin. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(12):1373-80.
11. arbejdsgruppe. M-k. Multidisciplinær kræftbehandling – en vejledning til MDT-konferencen. 2016. 2016.
12. Simkens GA, Wintjens A, Rovers KP, Nienhuijs SW, de Hingh IH. Effective Strategies to Predict Survival of Colorectal Peritoneal Metastases Patients Eligible for Cytoreductive Surgery and HIPEC. *Cancer Manag Res.* 2021;13:5239-49.
13. Brind'Amour A, Dube P, Tremblay JF, Soucisse ML, Mack L, Bouchard-Fortier A, et al. Canadian guidelines on the management of colorectal peritoneal metastases. *Curr Oncol.* 2020;27(6):e621-e31.
14. Verwaal VJ, Funder JA, Sorensen MM, Iversen LH. The impact of postoperative complications following cytoreductive surgery combined with oxaliplatin based heated intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2022;48(1):183-7.
15. Iversen LH, Rasmussen PC, Hagemann-Madsen R, Laurberg S. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: the Danish experience. *Colorectal Dis.* 2013;15(7):e365-72.
16. Lorimier G, Linot B, Paillocher N, Dupoirion D, Verriole V, Wernert R, et al. Curative cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal

carcinomatosis and synchronous resectable liver metastases arising from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(1):150-8.

17. Navez J, Remue C, Leonard D, Bachmann R, Kartheuser A, Hubert C, et al. Surgical Treatment of Colorectal Cancer with Peritoneal and Liver Metastases Using Combined Liver and Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Report from a Single-Centre Experience. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(Suppl 5):666-73.
18. Flood M, Narasimhan V, Waters P, Ramsay R, Michael M, Warriar S, et al. Survival after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A systematic review and discussion of latest controversies. *Surgeon.* 2021;19(5):310-20.
19. Lo Dico R, Faron M, Yonemura Y, Glehen O, Pocard M, Sardi A, et al. Combined liver resection and cytoreductive surgery with HIPEC for metastatic colorectal cancer: Results of a worldwide analysis of 565 patients from the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(1):89-100.
20. Adileh M, Mor E, Assaf D, Benvenisti H, Laks S, Ben-Yaacov A, et al. Perioperative and Oncological Outcomes of Combined Hepatectomy with Complete Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(6):3320-9.
21. Zane KE, Cloyd JM, Mumtaz KS, Wadhwa V, Makary MS. Metastatic disease to the liver: Locoregional therapy strategies and outcomes. *World J Clin Oncol.* 2021;12(9):725-45.
22. El-Nakeep S, Rashad N, Oweira H, Schmidt J, Helbling D, Giryes A, et al. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for peritoneal metastases coupled with curative treatment of colorectal liver metastases: an updated systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(3):249-58.
23. Downs-Canner S, Shuai Y, Ramalingam L, Pingpank JF, Holtzman MP, Zeh HJ, et al. Safety and efficacy of combined resection of colorectal peritoneal and liver metastases. *J Surg Res.* 2017;219:194-201.
24. Elias D, Faron M, GDea. A simple tumour load-based nomogram for surgery in patients with colorectal liver and peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol* 2014.
25. Baratti D, Kusamura S, Iusco D, Cotsoglou C, Guaglio M, Battaglia L, et al. Should a History of Extraperitoneal Disease Be a Contraindication to Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Cancer Peritoneal Metastases? *Dis Colon Rectum.* 2018;61(9):1026-34.
26. Klaver YL, Simkens LH, Lemmens VE, Koopman M, Teerenstra S, Bleichrodt RP, et al. Outcomes of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated with chemotherapy with and without targeted therapy. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(7):617-23.
27. Franko J, Shi Q, Meyers JP, Maughan TS, Adams RA, Seymour MT, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1709-19.
28. van Oudheusden TR, Braam HJ, Luyer MD, Wiezer MJ, van Ramshorst B, Nienhuijs SW, et al. Peritoneal cancer patients not suitable for cytoreductive surgery and HIPEC during explorative surgery: risk factors, treatment options, and prognosis. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(4):1236-42.
29. Cervantes A, Adam R, Rosello S, Arnold D, Normanno N, Taieb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32.
30. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB, 3rd, Cercek A, Cho M, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):678-700.
31. Quenet F, Elias D, Roca L, Goere D, Ghouti L, Pocard M, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal

- metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):256-66.
32. Sekine K, Hamaguchi T, Shoji H, Takashima A, Honma Y, Iwasa S, et al. Retrospective Analyses of Systemic Chemotherapy and Cytoreductive Surgery for Patients with Ovarian Metastases from Colorectal Cancer: A Single-Center Experience. *Oncology.* 2018;95(4):220-8.
33. Goere D, Daveau C, Elias D, Boige V, Tomasic G, Bonnet S, et al. The differential response to chemotherapy of ovarian metastases from colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(12):1335-9.
34. Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsens Specialeplan. 2022.
35. Witkamp AJ, de Bree E, Van Goethem R, Zoetmulder FA. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev.* 2001;27(6):365-74.
36. 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 cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(20):3737-43.
37. Narasimhan V, Tan S, Kong J, Pham T, Michael M, Ramsay R, et al. Prognostic factors influencing survival in patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for isolated colorectal peritoneal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2020;22(11):1482-95.
38. Braam HJ, Boerma D, Wiezer MJ, van Ramshorst B. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy during primary tumour resection limits extent of bowel resection compared to two-stage treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(9):988-93.
39. Somashekhar SP, Ashwin KR, Zaveri SS, Rauthan A, Patil P. Assessment of Tumor Response and Resection Rates in Unresectable Colorectal Liver Metastases Following Neoadjuvant Chemotherapy with Cetuximab. *Indian J Surg Oncol.* 2016;7(1):11-7.
40. 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(2):358-63.
41. Hompes D, D'Hoore A, Wolthuis A, Fieuws S, Mirck B, Bruin S, et al. The use of Oxaliplatin or Mitomycin C in HIPEC treatment for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a comparative study. *J Surg Oncol.* 2014;109(6):527-32.
42. Sugarbaker PH, Van der Speeten K. The PRODIGE 7 randomized trial has 4 design flaws and 4 pharmacologic flaws and cannot be used to discredit other HIPEC regimens. *J Gastrointest Oncol.* 2021;12(Suppl 1):S129-S30.
43. van de Vlasakker VCJ, Lurvink RJ, Cashin PH, Ceelen W, Deraco M, Goere D, et al. The impact of PRODIGE 7 on the current worldwide practice of CRS-HIPEC for colorectal peritoneal metastases: A web-based survey and 2021 statement by Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(11):2888-92.
44. Thaysen HV, Lomborg K, Seibaek L. Patient involvement in comprehensive, complex cancer surgery: Perspectives of patients, relatives and health professionals. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2019;28(4):e13071.
45. Kwakman R, Schrama AM, van Olmen JP, Otten RH, de Lange-de Klerk ES, de Cuba EM, et al. Clinicopathological Parameters in Patient Selection for Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Cancer Metastases: A Meta-analysis. *Ann Surg.* 2016;263(6):1102-11.
46. Goere D, Glehen O, Quenet F, Guilloit JM, Bereder JM, Lorimier G, et al. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1147-54.

47. Moran BJ. PROPHYLOCHIP: no benefit of second-look surgery plus HIPEC for colorectal peritoneal metastases. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1124-5.
48. Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, Snaebjornsson P, Crezee J, Aalbers AGJ, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(10):761-70.
49. K JBE. More questions regarding HIPEC in colorectal carcinomatosis. . *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019.
50. Arjona-Sanchez A, Barrios P, Boldo-Roda E, Camps B, Carrasco-Campos J, Concepcion Martin V, et al. HIPECT4: multicentre, randomized clinical trial to evaluate safety and efficacy of Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C used during surgery for treatment of locally advanced colorectal carcinoma. *BMC Cancer.* 2018;18(1):183.
51. t Lam-Boer J, Mol L, Verhoef C, de Haan AF, Yilmaz M, Punt CJ, et al. The CAIRO4 study: the role of surgery of the primary tumour with few or absent symptoms in patients with synchronous unresectable metastases of colorectal cancer--a randomized phase III study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *BMC Cancer.* 2014;14:741.
52. Jost E, Mack LA, Sideris L, Dube P, Temple W, Bouchard-Fortier A. Evaluation of repeat cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy for patients with recurrent peritoneal carcinomatosis from appendiceal and colorectal cancers: a multicentre Canadian study. *Can J Surg.* 2020;63(1):E71-E9.
53. Powers BD, Dineen SP. ASO Author Reflections: To Redo or Not to Redo, That is the Question: Assessing the Slings and Arrows of Repeat CRS/HIPEC in Patients with Recurrent or Progressive Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(13):4892-3.
54. Laks S, Schtrechman G, Adileh M, Ben-Yaacov A, Purim O, Ivanov V, et al. Repeat Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Cancer Peritoneal Recurrences is Safe and Efficacious. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(9):5330-8.
55. van Eden WJ, Kok NFM, Woensdregt K, Huitema ADR, Boot H, Aalbers AGJ. Safety of intraperitoneal Mitomycin C versus intraperitoneal oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer undergoing cytoreductive surgery and HIPEC. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(2):220-7.
56. Braam HJ, van Oudheusden TR, de Hingh IH, Nienhuijs SW, Boerma D, Wiezer MJ, et al. Patterns of recurrence following complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2014;109(8):841-7.
57. Sutton PA, O'Dwyer ST, Barriuso J, Aziz O, Selvasekar CR, Renehan AG, et al. Indications and outcomes for repeat cytoreductive surgery and heated intra-peritoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancy. *Surgical oncology.* 2021;38:101572.
58. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996;82:359-74.
59. Verwaal VJ, van Tinteren H, van Ruth S, Zoetmulder FA. Predicting the survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by aggressive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg.* 2004;91(6):739-46.
60. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995;221(1):29-42.
61. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. *Tumori.* 2001;87(4):S3-5.
62. Fujimoto S, Takahashi M, Kobayashi K, Nagano K, Kure M, Mutoh T, et al. Cytohistologic assessment of antitumor effects of intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for patients with gastric cancer with peritoneal metastasis. *Cancer.* 1992;70(12):2754-60.
63. Hahn GM. Potential for therapy of drugs and hyperthermia. *Cancer Res.* 1979;39(6 Pt 2):2264-8.

64. Mehta SS, Gelli M, Agarwal D, Goere D. Complications of Cytoreductive Surgery and HIPEC in the Treatment of Peritoneal Metastases. *Indian J Surg Oncol.* 2016;7(2):225-9.
65. Simkens GA, Verwaal VJ, Lemmens VE, Rutten HJ, de Hingh IH. Short-term outcome in patients treated with cytoreduction and HIPEC compared to conventional colon cancer surgery. *Medicine.* 2016;95(41):e5111.
66. Verwaal VJ, Funder JA, Sorensen MM, Iversen LH. The impact of postoperative complications following cytoreductive surgery combined with oxaliplatin based heated intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2021.
67. 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(8):2152-65.
68. Mohamed F, Moran BJ. Morbidity and mortality with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: the importance of a learning curve. *Cancer J.* 2009;15(3):196-9.
69. Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg.* 2004;139(1):20-6.
70. Kuijpers AM, Aalbers AG, Nienhuijs SW, de Hingh IH, Wiezer MJ, van Ramshorst B, et al. Implementation of a standardized HIPEC protocol improves outcome for peritoneal malignancy. *World J Surg.* 2015;39(2):453-60.
71. Mirnezami R, Mehta AM, Chandrakumaran K, Cecil T, Moran BJ, Carr N, et al. Cytoreductive surgery in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in patients with colorectal peritoneal metastases compared with systemic chemotherapy alone. *Br J Cancer.* 2014;111(8):1500-8.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er foretaget systematisk litteratursøgning indenfor området som er afsluttet 9. juni 2021 (se bilag 1 for søgestrategi). Søgning er foretaget i Pubmed og der har været søgt bredt efter både guidelines, systematiske reviews, randomiserede og observationelle studier. Derudover er der suppleret med ad hoc søgninger efter juni 2021.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af forfatterne. Mortalitet og skadevirkninger har været de primære outcome ved syntetisering af resultater. Evidensen er kritisk gennemgået af arbejdsgruppens medlemmer med fokus på både intern og ekstern validitet. GRADE tabeller og meta-analyser som er foretaget ved emnet "Kolorektalcancer med PM - behandling" kan rekvireres ved kontakt til Retningslinjesekretariatet.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af arbejdsgruppens medlemmer. Evidensgrundlaget og anbefalingerne er diskuteret på både fysiske og online møder og afklaring omkring uenighed er opnået ved drøftelse i henholdsvis kirurgisk og onkologisk bagland.

Interessentinvolvering

Patienter og andre DMCG'er har ikke været involveret i arbejdet.

Høring og godkendelse

Anbefalingerne har været forelagt og diskuteret – og godkendt – i Kirurgisk arbejdsgruppe den 31. januar 2023.

Anbefalingerne har været forelagt og diskuteret – og godkendt – i Onkologisk arbejdsgruppe den 22. november 2022.

Retningslinjen har været i almen høring i marts/april 2023, hvorefter den blev tilrettet ud fra de indkomne høringssvar. Retningslinjen blev herefter endelig godkendt af arbejdsgruppen den 24. april 2023.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne i denne retningslinje er ikke forbundet med betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning

Betydelige mangler i litteraturen er identificeret hvorfor arbejdsgruppen har aftalt at den kirurgiske gruppe frem til en opdatering om 1 år vil formulere og søge godkendelse af en randomiseret protokol (CRS +/- HIPEC med MMC) til belysning af morbiditet og effekt og forventningen er, at der om ca. 1 år kan påbegyndes inklusion i den nye protokol og dermed skabe ny viden til gavn for patienterne.

Forfattere og habilitet

- Lene H. Iversen, Professor, Overlæge, Mave- og Tarmkirurgi, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Jonas Amstrup Funder, Overlæge, Kirurg, Ph.d., Mave- og Tarmkirurgi, Århus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Per Pfeiffer, Professor, Overlæge Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Rene K. Olesen, Overlæge, Aalborg Universitetshospital Ingen interessekonflikter
- Michael Seiersen, Overlæge, Kirurgisk Afdeling, Roskilde-Køge Sygehus. Ingen interessekonflikter.
- Lone Nørgaard Petersen, Overlæge, Ph.d., Onkologisk afdeling, Rigshospitalet Ingen interessekonflikter.
- Anders Kindberg Boysen, Overlæge, Ph.d., Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Mads Klein, Overlæge, Ph.d., Mave- og Tarmkirurgi, Herlev og Gentofte Hospital. Ingen interessekonflikter.
- Mette Møller, Overlæge, Ph.D., Mave- og Tarmkirurgi, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

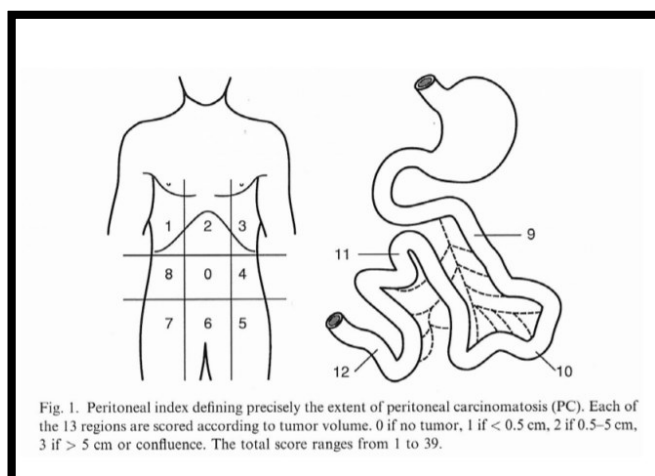
Alle patienter med kolorektal kræft, bliver registreret i DCCGs database og monitorering kan foregå ved udtræk fra databasen.

7. Bilag

Bilag 1 – Uddybende beskrivelse af PM udbredning , praktisk udførelse af CRS (+/-HIPEC) og danske resultater

Udbredning af peritoneale metastaser

Der anvendes forskellige indices for udbredningen af PM, herunder Peritoneal Cancer Index (PCI) baseret på PMs størrelse og udbredning (58) (2b) og Dutch 7 Region Count Score (59) (2b). Ved PCI inddeles abdomen i 13 regioner (Figur 1). PM udbredning kan således spænde fra et PCI score på 1 til 39.



Regions	Anatomic structures
0	Central: Midline abdominal incision; entire greater omentum; transverse colon
1	Right upper: superior surface of the right lobe of the liver; undersurface of the right hemidiaphragm; right retrohepatic space
2	Epigastrium: epigastric fat pad; left lobe of the liver; lesser omentum; falciform ligament
3	Left upper: undersurface of the left hemidiaphragm; spleen; tail of pancreas; anterior and posterior surfaces of the stomach
4	Left flank: descending colon; left abdominal gutter
5	Left lower: pelvic sidewall lateral to the sigmoid colon; sigmoid colon
6	Pelvis: female internal genitalia with ovaries, tubes, and uterus; bladder, pouch of Douglas; rectosigmoid colon
7	Right lower: right pelvic sidewall; cecum; appendix
8	Right flank: right abdominal gutter; ascending colon
9	Upper jejunum
10	Lower jejunum
11	Upper ileum
12	Lower ileum

Til det hollandske indeks inddeles abdomen i 7 regioner (ileocecal regionen/højre kolonrende, pelvis/venstre kolonrende, højre subdiafragmatiske rum, venstre subdiafragmatiske rum, det subhepatiske rum/ventriklen, tyndtarm/dets mesenterium og oment/colon transversum).

Praktisk udførelse, korttidsresultater og danske resultater

Princippet består i kirurgisk excision af al makroskopisk synlig tumorvæv, dvs. excision af peritoneum parietale og excision/resektion af tumorinfiltrerede organer (60, 61) (3a). Der må højst efterlades 2,5 mm store tumorelementer, da det er den maksimale afstand lokal appliceret kemoterapeutikum (den efterfølgende HIPEC) kan penetrere (62) (2). I umiddelbar forlængelse af operationen, mens patienten forsat er bedøvet, skylles bughulen med opvarmet (41⁰-42⁰C) (dialyse)væske tilsat et kemoterapeutikum, som for kolorektal cancer traditionelt er mitomycin C (MMC) (40)(2b) pga. bla. høj molekylærvægt resulterende i minimal systemisk absorption. Effekten af kemoterapeutikum potenseres af hypertermien (63) (3). Efter endt skyl/perfusion sys evt. anastomoser, og evt. stomier anlægges, og abdomen lukkes (60) (2b).

Behandlingen er pga. dens omfang forbundet med nogen morbiditet postoperativt: 15-57 pct. (64-66) (2b). Morbiditeten skyldes hovedsagelig kirurgiske og infektiøse komplikationer. Den kemoterapi-relateret toksicitet er rapporteret minimal i dansk setting (17). De kirurgiske komplikationer omfatter absces, langvarig tarm-paralyse, anastomoselækage, tyndtarmslækage og -fistler samt postoperativ blødning.

Fra set de kirurgiske komplikationer er hovedparten af komplikationerne oftest forbigående og selvlimiterende på konservativ eller medicinsk behandling. Komplikationer er relateret til sygdomsudbredning, antal anastomoser, intraoperativ blodtab, operationsvarighed, kompletheden af cytoreduktion (22) [2b] og CRS+HIPEC centerets erfaring (67, 68).

Der er beskrevet en re-operationsrate på 11 pct. (69) (2b). 30-dages mortaliteten er ca. 1% i Danmark (17) [2b], men er rapporteret i niveauet 0-12% (67) (2b). Det er oftest de kirurgiske komplikationer, som er forbundet med fatal udgang. I de seneste årtier er komplikationsraten reduceret pga. standardisering og learning curve effekt (70) (2a).

Ved komplet cytoreduktion, dvs. efterladte tumorelementer (residualtumor) $\leq 2,5$ mm, rapporteres medianoverlevelsen i spændvidden 28-60 mdr., men oftest ca. 3 år (26) [2b]. Efter komplet cytoreduktion rapporteres 5-års overlevelsen i metaanalyser i intervallet 19-52 pct. (18, 71)(2a).

Efter 6 års erfaring med CRS+HIPEC i Danmark var den estimerede 5-års overlevelse 38%, når der blev opnået komplet cytoreduktion (15) (2b). 5-års overlevelsen er fortsat i dette niveau efter 15 års erfaring i Danmark, og medianoverlevelsen er 35 mdr. (66) (2b). CRS+HIPEC kunne gennemføres hos en tredjedel af henviste danske patienter med synkron og metakron PM fra kolorektal kræft i 2016-2017 (Iversen LH, personlig meddelelse). Denne andel har været stigende over tid og afhænger bl.a. af udbredningen af PM.

Bilag 2 – Søgestrategi

("Cytoreduction Surgical Procedures"[Mesh] OR cytoreduction OR CRS OR cytoreductive) AND ("Hyperthermia, Induced"[Mesh] OR hipec OR "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy") AND ("Peritoneal carcinomatosis" OR "peritoneal metastases" OR "peritoneal metastasis") OR ("Peritoneal Neoplasms"[Mesh]) AND

("colorectal cancer" OR "colorectal cancers" OR "colorectal carcinoma" OR "colorectal carcinomas" OR "bowel cancer" OR "bowel cancers" OR "bowel tumor" OR "bowel tumors" OR "colorectal tumor" OR "colorectal tumors" OR "Colorectal Neoplasms"[Mesh])

"Cytoreduction Surgical Procedures"[Mesh] OR cytoreduction OR CRS OR cytoreductive

AND

"Hyperthermia, Induced"[Mesh] OR hipec OR "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy")

AND

"Peritoneal carcinomatosis" OR "peritoneal metastases" OR "peritoneal metastasis" OR "Peritoneal Neoplasms"[Mesh]

AND

"colorectal cancer" OR "colorectal cancers" OR "colorectal carcinoma" OR "colorectal carcinomas" OR "bowel cancer" OR "bowel cancers" OR "bowel tumor" OR "bowel tumors" OR "colorectal tumor" OR "colorectal tumors" OR "Colorectal Neoplasms"[Mesh]

Søgningen blev lavet 9/6-21.

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.