

# Intraperitoneale verneveling van chemotherapie: een nieuwe en veelbelovende behandeling voor gevorderde peritoneale metastasen

Wim Ceelen, Wouter Willaert

UZ Gent, Dienst gastro-intestinale heelkunde

De meerderheid van de patiënten met uitgebreide peritoneale metastasen (PM) komt niet in aanmerking voor heelkunde. Voor deze groep patiënten is recent een innovatieve techniek ontwikkeld die toestaat om chemotherapie gedurende een laparoscopische exploratie in de buikholte te vernevelen. Deze *pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy* of PIPAC kan herhaald worden toegediend en maakt door de combinatie met laparoscopie een nauwkeurige stadiëring mogelijk van PM, die met beeldvormend onderzoek vaak slecht in beeld kunnen worden gebracht. Bovendien kunnen pathologische respons en de dynamische evolutie van therapieresistentie goed worden opgevolgd door de mogelijkheid om eenvoudig weefselstalen te bekomen. De eerste klinische ervaring bij patiënten met uitgebreide PM door ovariumcarcinoom en gastro-intestinale tumoren toont dat de behandeling veilig is en doorgaans goed verdragen wordt. Bij behandeling met oxaliplatine kan tijdelijk abdominale pijn voorkomen. Systemische chemotherapie kan probleemloos worden voortgezet en de meeste patiënten worden in dagopname behandeld. Bij de meerderheid van de patiënten wordt een objectieve klinische respons waargenomen en een bemoedigende overlevingsduur. Gerandomiseerde fase II-studies zijn in uitvoering. Tot het beschikbaar komen van de resultaten dient PIPAC enkel in het kader van prospectieve klinische studies te worden aangeboden. Recente veelbelovende ontwikkelingen zijn onder meer de combinatie met elektrostatische precipitatie, verneveling van nanopartikels, en instillatie van formuleringen voor vertraagde afgifte, zoals hydrogels.

## Inleiding

Elk jaar wordt in de Europese Unie bij ongeveer 200.000 patiënten de diagnose gesteld van peritoneale metastasen (PM) of van een primaire maligniteit van het peritoneum (maligne peritoneaal mesothelioom of primair peritoneaal carcinoom) (1). Een minderheid van deze patiënten komt in aanmerking voor een in opzet curatieve behandeling, bestaande uit een combinatie van systemische therapie, chirurgische resectie en/of locoregionale therapie waaronder intraperitoneale chemotherapie (2). Intraperitoneale (IP) chemotherapie kan worden toegediend als een hypertherme perfusie gedurende een chirurgische ‘debulking’, of als een herhaalde IP instillatie gebruikmakend van een geperforeerde katheter (type tenkhoff) die in de onderbuik wordt gepositioneerd.

De meeste patiënten met PM komen niet in aanmerking voor uitgebreide chirurgie vanwege technische, oncologische of algemeen medische redenen. Voor deze groep is palliatieve chemotherapie een optie, maar de respons van PM is beduidend lager dan die van parenchymateuze metastasen (lever, long) (3). Bovendien geven PM vaak aanleiding tot ernstige klachten en symptomen zoals ascites en gastro-intestinale obstructie.

In 2011 werd een nieuwe techniek ontwikkeld die toestaat om tijdens een laparoscopie chemotherapie rechtstreeks in de buikholte te vernevelen. De procedure wordt in de literatuur aangeduid met het acroniem PIPAC (*pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy*).

In wat volgt, bespreken we de technische uitvoering en rationale van PIPAC, de huidige behandelresultaten en mogelijke toekomstperspectieven.

## Wat is PIPAC?

PIPAC (*pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy*) is een vorm van locoregionale (IP) toediening van chemotherapie, waarbij een cytostaticum tijdens een laparoscopie wordt verneveld in de buikholte (3). Voor de verneveling wordt gebruik gemaakt van een hoge-drukinjector die is verbonden met een vernevelaar (CapnoPen™); de energie van de vloeistof zorgt ervoor dat na passage door de nozzle van de vernevelaar een aerosol (nevel) wordt gevormd met een druppelgrootte van ongeveer 50µm (Figuur 1). De verneveling neemt ongeveer 5 minuten in beslag; aansluitend laat men de aerosol nog 30 minuten inwerken, waarna de procedure wordt beëindigd. De behandeling wordt in principe drie keer toegepast met een interval van 4-6 weken, maar kan worden hervat bij ziekteprogressie, of voortgezet zolang er sprake is van persisterende respons.

## Wat zijn de theoretische voordelen van PIPAC?

Naast het feit dat de procedure minimaal invasief is en in dagopname kan worden uitgevoerd, kunnen volgende theoretische voordelen worden vermeld.

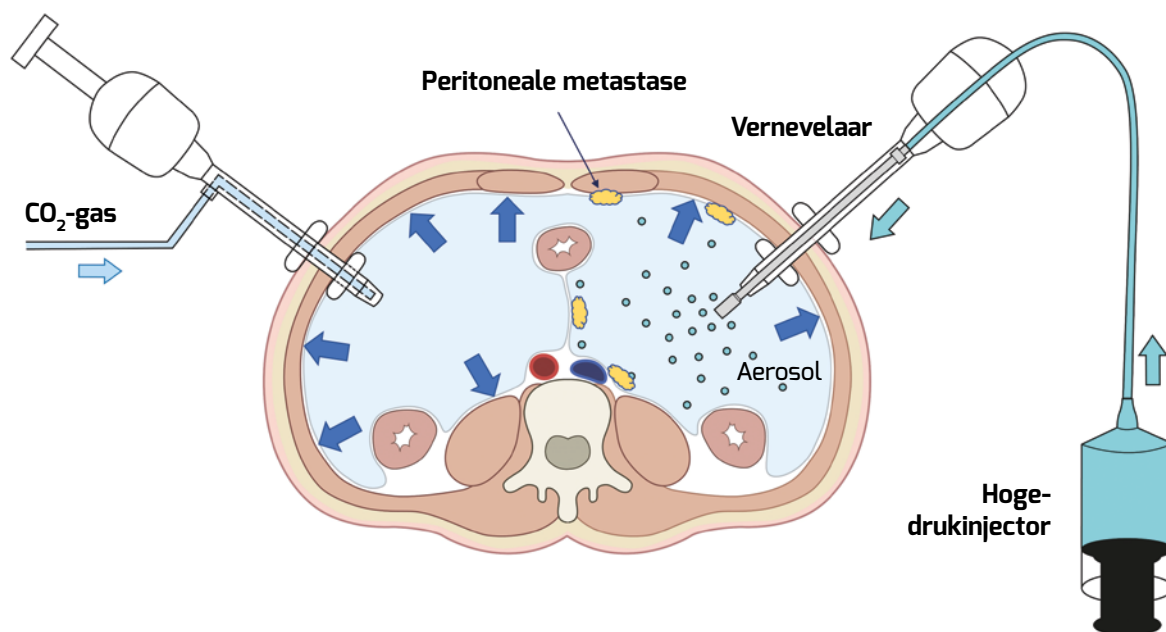
## Farmacokinetische voordelen

- Homogene verspreiding van de chemotherapie in de buikholte: door de inwerking van verschillende krachten op de aerosolpartikels (weerstandskracht [*drag*], zwaartekracht, turbulentie) wordt een homogene verspreiding van de chemotherapie bekomen in de heterogene ruimte die gevormd wordt door de buikholte.
- Betere weefselpenetratie: in preklinische studies is aangetoond dat de verhoogde IP-druk tijdens laparoscopie (12-14mmHg) zorgt voor een verhoogd transport van chemotherapie in de weefsels.
- In combinatie met PIPAC kan tegelijk elektrostatische precipitatie worden toegepast. Deze techniek, die op de markt is gebracht om chirurgische rook die ontstaat tijdens laparoscopie te laten neerslaan, maakt gebruik van een elektrisch veld (8kV) om aerosolpartikels te laten neerslaan. In dierexperimenteel onderzoek is aangetoond dat toepassing van elektrostatische precipitatie de penetratie van chemotherapie in de weefsels nog verder verhoogt (3).

## Performante staging van peritoneale metastasen

Zelfs met de gevoeligste beeldvormingstechnieken, waaronder diffusie-gewogen MRI, is een adequate staging van PM zeer moeilijk omdat het vaak gaat om zeer kleine nodules en/of vlekkerige, dunne tumorhaardjes. Laparoscopie staat toe de uitbreiding van de PM adequaat te documenteren.

Figuur 1: De PIPAC-techniek (*pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy*).



## Mogelijkheid tot opvolgen therapierespons

Vermits de behandeling gebruik maakt van herhaalde laparoscopieën, is het opvolgen van respons vrij accuraat mogelijk. Enerzijds kan de evolutie van het aantal en de grootte van de PM worden opgevolgd door vergelijken van screenshots; gebruik van *machine learning* zou dit proces kunnen automatiseren in de toekomst. Anderzijds is het mogelijk tijdens elke laparoscopie meerdere biopten te nemen, om histologische respons te bepalen. Hiervoor werd een gestandaardiseerd scoresysteem voorgesteld: de *peritoneal regression grading score*, die de mate van respons in vier gradaties kwantificeert, gaande van complete respons (graad 1) tot afwezige respons (graad 4) (4). De mogelijkheid om seriële weefselstalen af te nemen helpt om therapieresistentie tijdig op te sporen. Dit biedt bovendien zeer interessante mogelijkheden voor translationele studie. Bovendien wordt, zo aanwezig, het ascitesvolume tijdens opeenvolgende PIPAC-procedures gemeten. Verandering van het volume is een betrouwbaar om therapierespons te beoordelen.

## Mogelijkheid om te combineren met systemische behandeling

Door het minimaal invasieve karakter van PIPAC kan de behandeling probleemloos gecombineerd worden met gelijktijdige systemische behandeling, ook met een angiogeneseremmer zoals bevacizumab (5).

## Wat zijn de mogelijke bijwerkingen van PIPAC?

Intraperitoneale toediening leidt tot een farmacokinetisch voordeel: doordat de klaring uit het bloed veel sneller is dan de klaring uit de buikholtte, blijven de plasmaspiegels laag en de kans op systemische toxiciteit beperkt. Verschillende fase I-dosisescalatiestudies zijn intussen uitgevoerd, die de veiligheid van PIPAC bevestigd hebben (**Tabel 1**).

Met oxaliplatine worden af en toe, enkele dagen na de ingreep, tijdelijk klachten vermeld die wijzen op ileus, wellicht secundair aan peritoneale inflammatie. In zeldzame gevallen kan oxaliplatine aanleiding geven tot obstructieklachten op basis van peritoneale sclerose (10). Door tijdens opeenvolgende PIPAC-procedures aandacht te hebben voor wijzigingen in de macroscopische presentatie van het buikvlies kan dit voorkomen worden.

De kans op chirurgische complicaties lijkt niet groter dan wat verwacht kan worden na een routine laparoscopie. Vanwege het mogelijke risico op naadklek, is het niet aangewezen om PIPAC te combineren met uitgebreide laparoscopische chirurgie zoals

*PIPAC is een vorm van locoregionale toediening van chemotherapie, waarbij een cytostaticum tijdens een laparoscopie wordt verneveld in de buikholtte.*

**Tabel 1: Fase I-studies met pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC).**

Auteur	Jaar	Geneesmiddel	MTD (mg/m <sup>2</sup> )
Ceelen, Willaert (6)	2021	Nanoparticle albumin bound – paclitaxel	112,5
Kim (7)	2020	Oxaliplatine	120
Dumont (8)	2020	Oxaliplatine	90
Tempfer (9)	2018	Cisplatine + doxorubicine	10,5 en 2,1

**Tabel 2: Mediane overleving bij uitgebreide, niet-reseceerbare peritoneale metastasen behandeld met pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC).**

Auteur	Jaar	N	Type primaire tumor	Mediane OS
Rovers (12)	2021	20	Colorectaal carcinoom	8 maanden
Ellebæk (13)	2020	24	Colorectaal carcinoom	20,5 maanden
Ellebæk (14)	2020	20	Maag-carcinoom	5 maanden
Di Giorgio (15)	2020	28	Maag-carcinoom	12 maanden
Di Giorgio (16)	2020	20	Pancreas-carcinoom	10 maanden
		6	Cholangio-carcinoom	11 maanden
Struller (17)	2019	25	Maag-carcinoom	7 maanden
Tempfer (18)	2015	64	Ovarium-carcinoom	11 maanden (gemiddeld)

intestinale resectie of debulking (11). Een uitzondering is mogelijk een adnexprelevatie bij grote, snel groeiende krukenbergmetastasen van het ovarium. Bij patiënten met een uitgebreide abdominaal chirurgische voorgeschiedenis, kan laparoscopische toegang problematisch zijn.

## Wat zijn de huidige behandelresultaten van PIPAC?

De meeste klinische studies die tot nog toe zijn uitgevoerd met PIPAC situeren zich in stadium 0 of 1 van het IDEAL-framework (11). Omdat er geen enkel cytostaticum werd ontwikkeld voor IP-toediening en vanwege de relatief beperkte behandelvolumes, is er geen belangstelling van de farmaceutische industrie en verloopt het verzamelen van evidentie vrij langzaam. Er zijn nog geen gerandomiseerde studies verschenen die de beste systemische behandeling vergelijken met dezelfde therapie in combinatie met 4 tot 6 wekelijkse PIPAC-behandelingen. De resultaten van niet-vergelijkende fase II-studies in goed afgelijnde indicaties laten evenwel hoopvolle resultaten zien bij deze intensief voorbehandelde patiënten met uitgebreide, niet-reseceerbare PM (Tabel 2).

Een recente systematische review toonde dat inzetten van PIPAC leidt tot een objectieve klinische respons van 62-88% bij patiënten met ovariumcarcinoom (mediane overleving: 11-14 maanden), 50-91% bij maagkanker (mediane overleving: 8-15 maanden), 71-86% bij colorectaal carcinoom (mediane overleving: 16 maanden), en 67-75% (mediane overleving: 27 maanden) bij maligne peritoneaal mesothelioom (19).

Vanwege het palliatieve karakter van de behandeling is het essentieel dat klinische studies *patient-reported outcomes* zoals levenskwaliteit opnemen in het protocol. De klinische ervaring tot nog toe toont dat de levenskwaliteit behouden blijft tijdens opeenvolgende PIPAC-behandelingen (20).

Verscheidende gerandomiseerde fase II-studies zijn intussen gestart voor uitgebreide PM van maagcarcinoom (NCT04065139), colorectaal carcinoom (NCT04734691) en maligne peritoneaal mesothelioom (NCT03875144).

## Wat zijn de toekomstperspectieven van PIPAC?

Of PIPAC een plaats zal verwerven in de behandeling van patiënten met niet-reseceerbare PM, hangt af van de resultaten van de hogervermelde gerandomiseerde fase II-studies. Daarnaast biedt de techniek evenwel een opportuniteit tot innovatief klinisch en translationeel onderzoek.

*PIPAC-behandeling kan gecombineerd worden met elektrostatische precipitatie, waarbij de aerosoldruppels onder invloed van een elektromagnetisch veld sterk worden versneld en neerslaan tegen de buikwand en het oppervlak van de organen.*

## Gebruik van nanopartikels en formulaties voor verlengde vrijstelling

De medicijnen die gebruikt worden voor systemische behandeling van kanker zijn niet ontwikkeld of goedgekeurd voor IP gebruik, en worden voor PIPAC dan ook altijd *off label* toegepast. Naast het risico op lokale toxiciteit is de farmacokinetiek na IP toediening van kleine geneesmiddelen zoals de platinumderivaten niet gunstig, vermits ze snel weer geklaard worden uit de buikholte. Nanopartikels vormen een interessant alternatief voor IP verneveling. De grootte van deze partikels (50-200nm) leidt tot selectieve opname door tumorale weefsel, hetgeen verklaard wordt door het *enhanced permeability and retention effect*. Daarnaast worden nanopartikels veel trager geklaard uit de buikholte, zodat een verlengde blootstelling ontstaat aan het geneesmiddel. Nanopartikels kunnen bovendien geladen worden met zeer diverse payloads, waaronder fluoroforen (toepassing van theranostics), antilichamen

en nucleïne-zuren (plasmide DNA, *small interfering RNA*), waardoor geavanceerde therapie mogelijk wordt, zoals locale regionale immuunmodulatie (21). Het farmacokinetische voordeel van nanopartikels kan nog verder worden verhoogd door gebruik te maken van een vernevelbare gel, die tegelijk ook een antiadhesieve werking kan uitoefenen. In diermodellen lijkt de combinatie van nanopartikels met gelsystemen alvast veelbelovend (22).

### Intensifiëren van de behandeling door gebruik van elektrische velden

PIPAC-behandeling kan gecombineerd worden met elektrostatische precipitatie, waarbij de aerosoldruppels onder invloed van een elektromagnetisch veld sterk worden versneld en neerslaan tegen de buikwand en het oppervlak van de organen. Dit veld wordt aangelegd tussen een intraperitoneaal ingebrachte borstelektrode en een plaatvormige elektrode die op de huid wordt gekleefd. Klinische toepassing hiervan is al beschreven (23). Er blijft evenwel een belangrijk potentieel om deze vorm van *electromotive drug administration* verder te optimaliseren tijdens PIPAC door de veldsterkte en polariteit aan te passen en door gebruik van elektrisch geladen nanopartikels.

### Synergie met systemische therapie

De beste resultaten in de behandeling van metastatische kanker worden behaald door een combinatie van locoregionale met systemische behandeling. Het minimaal invasieve karakter van PIPAC staat een combinatie toe met parallelle chemotherapie, immuuntherapie of *targeted* therapie. Een voorbeeld hiervan is de fase I-studie (NCT03172416) die binnenkort start bij niet-reseceerbare PM van maagcarcinoom, en die PIPAC met oxaliplatine combineert met systemisch nivolumab. De rationale hiervoor is mogelijke synergie, doordat oxaliplatine immunogene celdood veroorzaakt, zeker bij rechtstreeks contact met het tumorweefsel (24).

### Besluit

Intraperitoneale verneveling van chemotherapie lijkt een veelbelovende optie om de behandeling van patiënten met chirurgisch niet verwijderbare PM te intensifiëren. Preliminair klinische studies tonen dat PIPAC veilig kan worden toegepast en leidt tot een significante histologische respons in de meerderheid van de patiënten. De resultaten van recent gestarte gerandomiseerde studies zullen toestaan de plaats van deze innovatieve techniek beter te bepalen; tot die tijd dient de PIPAC-behandeling enkel in het kader van klinische studies te worden aangeboden.

#### Referenties

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018;103:356-87.
2. Ceelen W, Braet H, van Ramshorst G, Willaert W, Remaut K. Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastases: an expert opinion. *Expert Opin Drug Deliv* 2020;17(4):511-22.
3. Franko J. Therapeutic efficacy of systemic therapy for colorectal peritoneal carcinomatosis: Surgeon's perspective. *Pleura Peritoneum* 2018;3(1):20180102.
4. Solass W, Sempoux C, Carr NJ, et al. Reproducibility of the peritoneal regression grading score for assessment of response to therapy in peritoneal metastasis. *Histopathology* 2019;74(7):1014-24.
5. Siebert M, Alyami M, Mercier F, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in association with systemic chemotherapy and bevacizumab, evaluation of safety and feasibility. A single center comparative study. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(1):139-42.
6. Van de Sande L, Graversen M, Vermeulen A, et al. Intraperitoneal aerosolization of albumin-bound paclitaxel nanoparticles (Abraxane®) for peritoneal metastasis: a phase I first-in-human study. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(2):e29.
7. Kim G, Tan HL, Sundar R, et al. PIPAC-OX: a phase I study of oxaliplatin-based pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in patients with peritoneal metastases. *Clin Cancer Res* 2020 Nov 4.
8. Dumont F, Passot C, Raoul JL, et al. A phase I dose-escalation study of oxaliplatin delivered via a laparoscopic approach using pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for advanced peritoneal metastases of gastrointestinal tract cancers. *Eur J Cancer* 2020;140:37-44.
9. Tempfer CB, Giger-Pabst U, Seebacher V, Petersen M, Dogan A, Reznicek GA. A phase I, single-arm, open-label, dose escalation study of intraperitoneal cisplatin and doxorubicin in patients with recurrent ovarian cancer and peritoneal carcinomatosis. *Gynecol Oncol* 2018;150(1):23-30.
10. Graversen M, Detlefsen S, Pfeiffer P, Lundell L, Mortensen MB. Severe peritoneal sclerosis after repeated pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin (PIPAC OX): report of two cases and literature survey. *Clin Exp Metastasis* 2018;35(3):103-8.
11. Tavernier C, Passot G, Vassal O, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) might increase the risk of anastomotic leakage compared to HIPEC: an experimental study. *Surg Endosc* 2020;34(7):2939-46.
12. Rovers KP, Wassenaar ECE, Lurvink RJ, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (oxaliplatin) for unresectable colorectal peritoneal metastases: a multicenter, single-arm, phase II trial (CRC-PIPAC). *Ann Surg Oncol* 2021 Feb 5.
13. Ellebak SB, Graversen M, Detlefsen S, et al. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC)-directed treatment of peritoneal metastasis in end-stage colo-rectal cancer patients. *Pleura Peritoneum* 2020;5(2):20200109.
14. Ellebak SB, Graversen M, Detlefsen S, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) of peritoneal metastasis from gastric cancer: a descriptive cohort study. *Clin Exp Metastasis* 2020;37(2):325-32.
15. Di Giorgio A, Schena CA, El Halabieh MA, et al. Systemic chemotherapy and pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): A bidirectional approach for gastric cancer peritoneal metastasis. *Surg Oncol* 2020;34:270-5.
16. Di Giorgio A, Sgarbura O, Rotolo S, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with cisplatin and doxorubicin or oxaliplatin for peritoneal metastasis from pancreatic adenocarcinoma and cholangiocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835920940887.
17. Struller F, Horvath P, Solass W, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with low-dose cisplatin and doxorubicin (PIPAC C/D) in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis: a phase II study. *Ther Adv Med Oncol* 2019;11:1758835919846402.
18. Tempfer CB, Winnekendonk G, Solass W, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in women with recurrent ovarian cancer: A phase 2 study. *Gynecol Oncol* 2015;137(2):223-8.
19. Alyami M, Hübner M, Grass F, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *Lancet Oncol* 2019;20(7):e368-e377.
20. Taibi A, Geyl S, Salle H, et al. Systematic review of patient reported outcomes (PROs) and quality of life measures after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Surg Oncol* 2020;35:97-105.
21. Chen Q, Wang C, Zhang X, et al. In situ sprayed bioresponsive immunotherapeutic gel for post-surgical cancer treatment. *Nat Nanotechnol* 2019;14(1):89-97.
22. Zheng DW, Hong S, Zhang QL, et al. Controllable gelation of artificial extracellular matrix for altering mass transport and improving cancer therapies. *Nat Commun* 2020;11(1):4907.
23. Willaert W, Van de Sande L, Van Daele E, et al. Safety and preliminary efficacy of electrostatic precipitation during pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for unresectable carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(12):2302-9.
24. Tesniere A, Schlemmer F, Boige V, et al. Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin. *Oncogene* 2010;29(4):482-91.

Ontvangen: 09/03/2021 – Aanvaard: 15/03/2021