

Hipertermična intraperitonealna kemoterapija

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Kristijan Skok,¹ Nina Skornšek,¹ Marko Hočvar,^{2,3} Pavel Skok⁴

Izvelek

V preteklosti so bolnike z zasevki po peritoneju obravnavali kot neozdravljivo bolne s terminalnim stanjem raka, ki se zdravi samo paliativno. Ob takšnem pristopu je bilo povprečno preživetje bolnikov le dva meseca. Zdravljenje teh bolnikov se je v devetdesetih letih prejšnjega stoletja pomembno spremenilo. Nekateri raziskovalci so bili namreč mnenja, da so peritonealni zasevki v določenih primerih samo vrsta loko-regionalne bolezni in se bolnik lahko (p)ozdravi. Eden glavnih zagovornikov te teorije in novega načina zdravljenja je bil Paul Sugarbaker. V sklopu zdravljenja se je začela uporabljati citoreduktivna kirurgija v kombinaciji z intraperitonealno kemoterapijo. Namen kirurškega posega je bila makroskopska odstranitev tumorja, nato pa z intraperitonealno kemoterapijo odstranitev še morebitnih mikroskopskih "preostankov" bolezni. Postopek, pri katerem citostatik med operacijo uvedemo in segrevamo, se imenuje hipertermična intraperitonealna kemoterapija. Hipertermija ima že sama po sebi protitumorski učinek na maligne celice, saj povzroči razgradnjo proteinov, aktiviranje lizosomov in apoptozo. Ob segrevanju raztopine citostatika potečejo zapletene kemijske reakcije, ki dodatno povečajo njegovo učinkovitost in povečajo globino prodiranja zdravila v tumorsko tkivo. O najboljših rezultatih te oblike zdravljenja so poročali v primerih psevdomiksoma peritoneja, raka debelega črevesa in danke, karcinoma slepiča, karcinoma jajčnikov in peritonealnega mezotelioma. V prispevku avtorji predstavijo to zahtevno metodo zdravljenja, indikacije in vključitvena merila bolnikov ter sodobna spoznanja o učinkovitosti te metode za določene vrste raka.

Abstract

In the past, patients with peritoneal metastases have been treated only with palliative therapy. Their state was deemed to be incurable. The median survival time was approximately two months. The therapeutic approach started to change in the nineties. Some researchers were of the opinion that peritoneal metastases were, in certain cases, only a locoregional disease and consequently, the patient could not only be treated, but cured. One of the main supporters of this theory and new treatment approach was Paul Sugarbaker. The proposed treatment consisted of cytoreductive surgery in combination with intraperitoneal chemotherapy. The purpose of the surgical procedure is macroscopic elimination of the tumour and removal of its microscopic remains via intraperitoneal chemotherapy. The procedure in which we apply a heated chemotherapeutic agent is known as hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Heat on its own has some direct anti-tumour effects. It causes protein denaturation, lysosomal activation and increased apoptotic cell death. If the chemotherapeutic agent is heated, complex chemical reactions take place, which promote its effectiveness and increase the depth of penetration. The best results achieved by this method have been reported in colorectal carcinoma, appendiceal malignancies, ovarian carcinoma and peritoneal mesothelioma. In the paper, the authors present this complex procedure, indications, criteria of patient selection and contemporary knowledge on the effectiveness of this method of treatment for certain types of cancer.

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Maribor, Slovenija

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

³ Oddelek za kirurško onkologijo, Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut, Ljubljana, Slovenija

⁴ Oddelek za znanstveno-raziskovalno delo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

Korespondenca/

Correspondence:

Pavel Skok, e: pavel.skok@guest.arnes.si

Ključne besede:

hipertermična intraperitonealna kemoterapija; citoreduktivna kirurgija; rak debelega črevesa in danke; karcinomatosa peritoneja; zasevki

Key words:

hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; cytoreductive surgery; colorectal cancer; peritoneal carcinosis; metastases

Prispelo: 28. 4. 2018

Sprejeto: 10. 11. 2018

Citirajte kot/Cite as: Skok K, Skornšek N, Hočevar M, Skok P. [Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy]. Zdrav Vestn. 2019;88(1-2):21-38.

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2836

1 Uvod

Karcinomatoza peritoneja (PC) je zasevanje malignoma po peritonealni votlini (1). Lahko je posledica primarnega peritonealnega malignoma (npr. peritonealnega mezotelioma), razsoja malignoma prebavne cevi (raka slepiča, raka debelega črevesa in danke ali raka želodca), psevdomiksoma peritoneja in ginekoloških vrst raka (rak jajčnikov) (2,3). Zasevki v peritoneju so v preteklosti veljali za neozdravljivo in terminalno stanje rakave bolezni, bolnike so zdravili samo paliativno (s sistemsko kemoterapijo – SKT – ali paliativno kirurgijo) (3). Ob takšnem pristopu je bilo povprečno preživetje bolnikov le dva meseca (4). V devetdesetih letih prejšnjega stoletja se je takšen pristop pomembno spremenil (5). Nekateri raziskovalci so namreč menili, da so peritonealni zasevki v določenih primerih samo vrsta loko-regionalne bolezni in bolnika lahko tudi ozdravi (6). Za enega glavnih zagovornikov te teorije in novega načina zdravljenja velja Paul Sugarbaker (7).

V sklopu zdravljenja rakavih bolezni se je začela uporabljati citoreduktivna kirurgija (CRS) v kombinaciji z intraperitonealno kemoterapijo (IPKT). Namen CRS je odstranitev makroskopsko vidnega tumorja. Za odstranitev peritonealnih zasevkov se je v ta namen začela opravljati kirurška peritonektomija z visceralno resekcijo. Drugi pomemben korak zdravljenja teh bolezni pa je loko-regionalna kemoterapija, ki se uporablja med operacijo ali v zgodnjem obdobju po njej (4). Postopek, pri katerem citostatik med operacijo uvedemo in segre-

vamo, se imenuje hipertermična intraperitonealna kemoterapija (HIPEC). Kemoterapijo (KT), ki se uporabi v zgodnjem obdobju po posegu imenujemo EPIC. Namen obeh je odstranitev mikroskopskih ostankov raka (8).

Posebnost kombiniranega zdravljenja HIPEC in CRS je dejstvo, da se vse izvaja med operacijo oz. ob operaciji (8,9). Uporabnost tega terapevtskega pristopa temelji na patofiziološkem mehanizmu bolezni ter domnevi, ki so jo v angleški literaturi poimenovali »ujetje« tumorskih celic (*angl.* tumor cell entrapment) (8). Ta predvideva, da se rakaste celice v času kirurškega posega še vedno sproščajo iz prekinjenih limfnih žil ali venske krvi, ki ostane po operaciji. Ob tem je znano, da razsoj raka lahko poteka kot širitev posameznih celic (*angl.* low density seeding) ter se izrazi kot peritonealni zasevek oz. nodularni vsadek, oddaljen od primarnega mesta raka. Druga oblika razsoja je, ko se številne rakaste celice (*angl.* high density seeding) »ujamejo« na površini resekcijskega mesta. Ob tem se ustvari sloj rakastega tkiva, ki se prilagodi na okoliške anatomske strukture (8). Najosnovnejša vključitvena merila za operacijo so odsotnost sistemskih zasevkov ali zasevkov v jetrih (izjema so 3 dobro omejene žariščne spremembe) in izključno loko-regionalno napredovanje bolezni na peritoneju oz. peritonealnih površinah (10).

Za bolnike z rakom peritoneja je nujen multidisciplinarni pristop. O najboljših rezultatih uporabe takšne oblike zdravljenja so poročali pri psevdomi-

ksomu peritoneja, raku debelega črevesa in danke (RDČD), raku slepiča, raku jajčnikov in peritonealnem mezoteliomu (7,11,12). Peritonealni zasevki se sicer lahko pojavijo tudi pri histoloških podtipih tumorjev, ki niso značilni za razsoj v peritonealno votlino. Mednje sodijo rak dojke, melanom, nevroendokrini tumorji (NET) in sarkomi (13–15). V zadnjem času je bilo objavljenih nekaj študij, v katerih so poročali o učinkoviti uporabi CRS pri peritonealnih zasevkih NET in sarkoma (16,17). Uporaba IPKT pri NET, gastrointestinalnih stromalnih tumorjih (GIST) in sarkomih se ni izkazala za učinkovito in ni dosegla pomembnega podaljšanja preživetja (4). Smernic za uporabo CRS z ali brez IPKT za karcinom trebušne slinavke, primarni jetrni karcinom, karcinom dojk in melanom trenutno še ni na voljo (4).

V prispevku avtorji predstavijo nekaj zgodovinskih dejstev o HIPEC-u, postopke zdravljenja s to zahtevno metodo ter sodobna spoznanja o spodbudnih rezultatih pri posameznih vrstah raka.

2 Zgodovinski razvoj

Weissberger je leta 1955 prvi predstavil koncept IPKT za lokalizirane tumorje peritoneja (18). Koncept se je nato razširil v ZDA in v osemdesetih letih prejšnjega stoletja so uvedli nove načine zdravljenja pri bolnikih s peritonealnimi zasevki. V 1978 je Dedrick razvil eksperimentalni model za farmakokinetiko IPKT in v 1988 je Fujimoto opisal uporabo hipertermije, ki izboljša uporabnost protitumorskih učinkovin (18). Kombinirano uporabo CRS z IPKT kot »agresivno« loko-regionalno terapijo je prvič opisal dr. Paul Sugarbaker v devetdesetih letih prejšnjega stoletja (3). Uporaba tega pristopa je nakazovala možnost bolj učinkovitega zdravljenja s potencialno daljšim preživetjem. Kljub zadržanosti in

delitvi mnenj se je ta pristop izkazal kot edini, ki je podaljšal povprečno preživetje nekaterih bolnikov celo do 46 mesecev (4).

3 Hipertermična intraperitonealna kemoterapija

CRS in HIPEC se kot ločeni metodi nista izkazali za učinkoviti, vendar sta v kombinaciji trenutno najučinkovitejši metodi zdravljenja bolnikov s peritonealnimi zasevki, ki so posledica RDČD, peritonealnega mezotelioma, karcinoma slepiča in karcinoma jajčnika (19,20). Prikaz uporabe HIPEC-a prikazuje Slika 1.

Prvi korak te metode zdravljenja je CRS, pri katerem se odstrani makroskopsko vidno tumorsko tkivo, nato se opravi HIPEC, ki uniči minimalne ostanke tumorskih celic. Raziskovalci so odkrili več dejavnikov, ki vplivajo na izid in uspešnos zdravljenja, nekaj ključnih je zbranih v Tabeli 1 (21,22). Za dolgotrajno izboljšanje in čim manjšo možnost ponovitve bolezni je ključna odstranitev vseh vidnih tumorskih mas, cilj je torej t. i. popolna citoredukcija. Glede na razširjenost bolezni, se izvajajo različni kirurški posegi, peritonektomija zgornjega levega in desnega trebušnega kvadranta in medenice, omentektomija, resekcija rektosigmoidnega dela črevesa, desna hemikolektomija, splenektomija in delna gastrektomija (23).

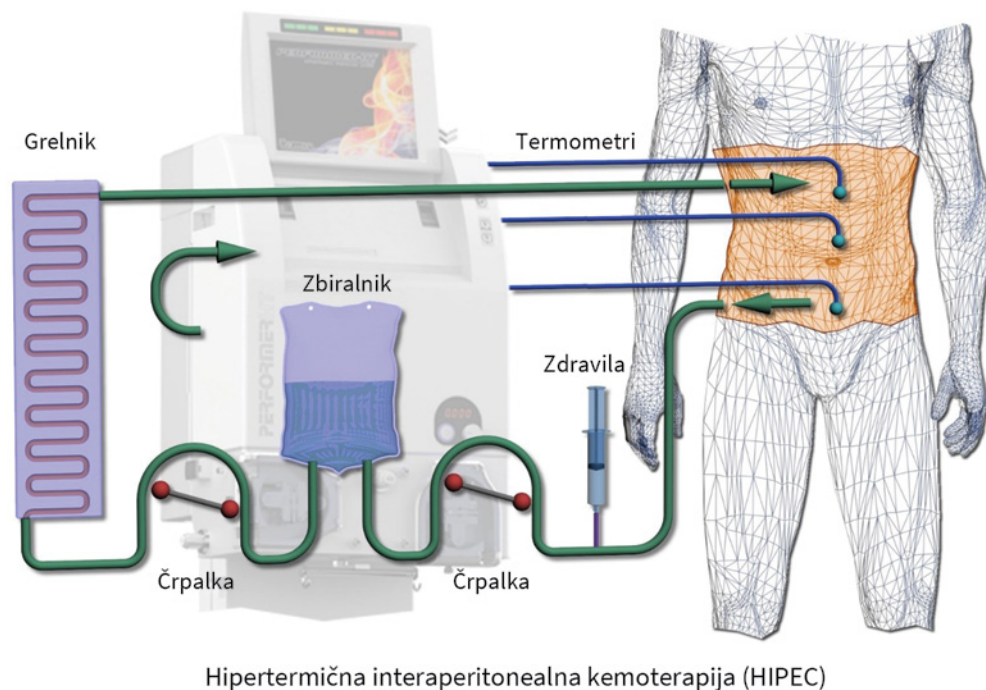
HIPEC je naslednji korak zdravljenja in se običajno izvede še pred rekonstrukcijo črevesja in pred zaprtjem trebušne votline, zato ker obstaja nevarnost, da se tumorske celice »ujamejo« v šive na mestih anastomoz. Gre za postopek, pri katerem se v peritonealno votlino preko dovodnega katetra vnese raztopina citostatika, ki je segreti na 41–44 °C

Tabela 1: Dejavniki tveganja in ocenjevalni sistemi (povzeto po Sugarbaker in Van der Speeten, Benoit, Cotte et al. (8,28,59).

Dejavniki		
Primerni za poseg	Relativne kontraindikacije	Absolutne kontraindikacije
Dober splošen status.	Subokluzivni sindrom, zaradi več kot ene stenoze v GIT.	Slab splošni status.
Starost pod 65–70 let.	Napredovanje peritonealne bolezni ob sistemski KT.	Prisotnost več kot treh zasevkov (izjema so 3 dobro odstranljivi jetrni zasevki).
Odsotnost zunajtrebušnih zasevkov.	Prisotnost več kot 3 odstranljivih jetrnih zasevkov.	Veliki, difuzni peritonealni zasevki.
Odsotnost stenoze v GIT (prebavni cevi) in klinično ali radiološki preveliki zasevki v peritoneju.		
Sugarbakerjev ocenjevalni sistem popolnosti opravljene CRC		
Ocena	Definicija	
CC-0	Brez vidne peritonealne karcinomatose po CRC.	
CC-1	Še vedno prisotni noduli velikosti < 2,5 mm po CRC.	
CC-2	Še vedno prisotni noduli velikosti med 2,5 mm in 2,5 cm.	
CC-3	Še vedno prisotni noduli velikosti > 2,5 cm.	
STATUS ECOG		
Število	Definicija	
0	Popolna aktivnost in oseba sposobna vseh aktivnosti kot pred boleznijo.	
1	Omejenost pri hujši telesni dejavnosti, ohranjena sposobnost hoje in opravljanje lažjih opravil.	
2	Ohranjena sposobnost hoje in samooskrbe, vendar prisotna nezmožnost opravljanja delovnih aktivnosti, oseba budna > 50 % dnevnih ur.	
3	Oseba sposobna samo omejene samooskrbe, vezana na posteljo ali stol > 50 % dnevnih ur.	
4	Popolna invalidnost, oseba ni sposobna samooskrbe ter vezana na posteljo ali stol.	
5	Smrt.	

Legenda: GIT – prebavna cev, SKT – sistemska kemoterapija, CRC – citoreduktivna operacija.

(odvisno od vrste citostatika). Preko odvodnih katetrov se nato raztopina posrka iz peritonealne votline v hipertermično črpalko, ki ohranja temperaturo raztopine in omogoča njeno kroženje. Koncentracija citostatika v peritonealni votlini je sedemkrat večja, če jo apliciramo intraperitonealno, kot če jo aplicira-



Slika 1: Shematski prikaz HIPEC-a.

Avtor: Corrado Bellini. Slika je s spleta in označena za »vnovično uporabo s spreminjanjem«.

mo intravensko, vendar je prodiranje v tkivo omejeno le na nekaj milimetrov. Izbira vrste citostatika, odmerjanje in temperatura raztopine je odvisna od vrste tumorja. Najpogosteje se uporabljajo doksorubicin, cisplatin, mitomicin C, melfalan, oksaliplatin, ifosfamid in gemcitabin (24) (Tabela 2). Hipertermija ima že sama po sebi protitumorski učinek, saj povzroči razgradnjo proteinov, aktiviranje lizosomov in apoptozo. Če segrejemo raztopino citostatika, se sprožijo zapletene kemične reakcije, ki dodatno povečajo učinkovitost in povečajo globino prodiranja citostatika v tumorsko tkivo (25).

Pri izvajanju tega postopka ločimo »zaprto in odprto« tehniko HIPEC-a (Tabela 3). Pri odprti tehniki je trebušna votlina še odprta ali prekrita s plastično prevleko, zato je problem aerosolizacija citostatika. Ta problem se skuša rešiti s pregradami proti izhlapevanju in

z odstranjevalci hlapov. Pri zaprti tehniki pa se najprej zapre kožni pokrov z vodotesnim šivom, nato pa se preko nastavljenih katetrov izpira peritonealna votlina. Po opravljenem postopku se trebušna votlina ponovno odpre, opravi se rekonstrukcija z anastomozami, šele nato pride na vrsto dokončno zaprtje trebušne votline (26). Uporablja se tudi laparoskopna tehnika HIPEC s paliativno indikacijo (močno zmanjša ascites) predvsem pri bolnikih z rakom, ki ga ni mogoče kirurško zdraviti. Trajanje izvajanja HIPEC-a, je odvisno od vrste citostatika, in sicer od 30 min (oksaliplatin) do 3 ur (pegilirani liposomalni doksorubicin) (24). Izbira zdravila za kemoterapijo je ključna za uspeh. Zdravilo ne sme povzročati lokalne toksičnosti, prav tako ne sme biti vezano na presnovo (pretvorba v aktivno obliko). Ob tem mora imeti neposreden citotoksičen učinek ter farmakokinetične prednosti ob

IP vnosu (omejena sistemska toksičnost in dobra loko-regionalna prodornost). Prav tako je prednost, če ima zdravilo sinergistični učinek s toploto. Prednost te oblike zdravljenja je maksimalni lokalni in minimalni sistemski učinek, slabost pa predvsem to, da gre za tehnično zapleten poseg, ki je povezan z mnogimi tveganji. Na Sliki 2 so prikazane nekatere spremenljivke, ki jih je potrebno imeti v mislih, preden se odločimo za opisano metodo zdravljenja (8,27).

3.1 Spremenljivke

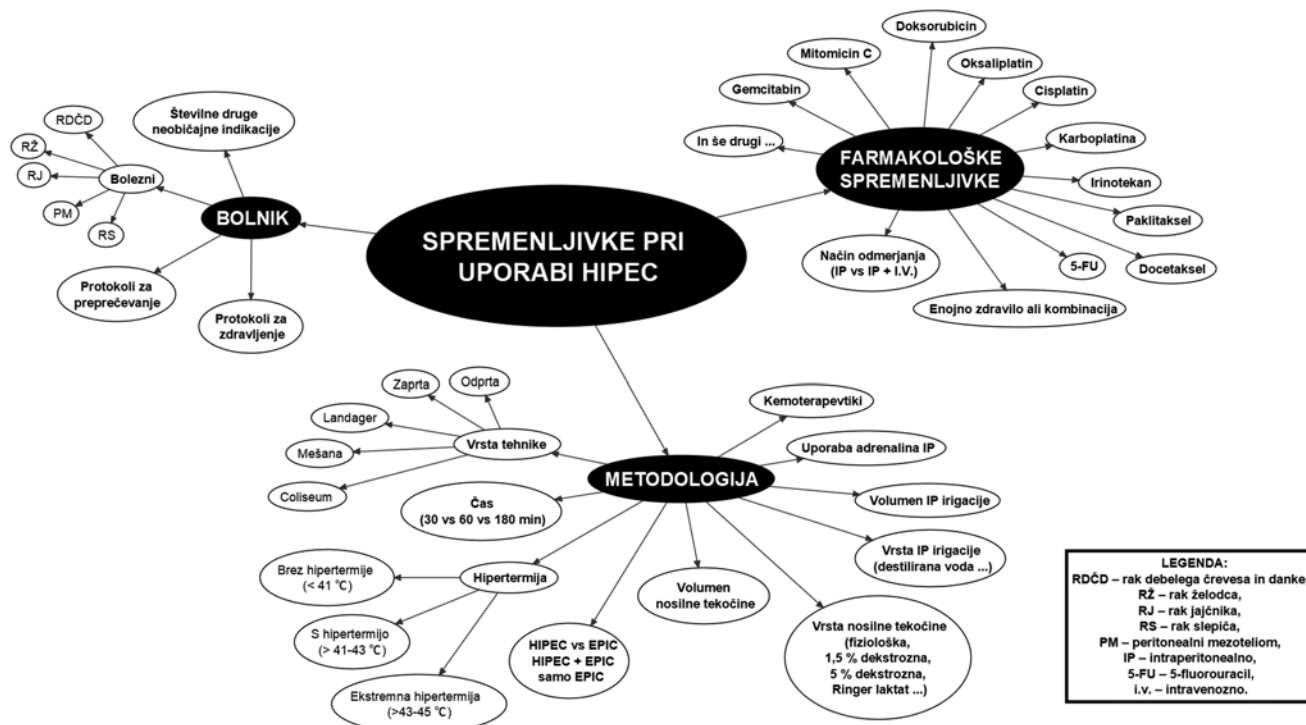
Priznani zdravstveni centri, ki obravnavajo zadostno število bolnikov s PC so v mednarodni literaturi objavili 8 kliničnih in radioloških spremenljivk, ki vplivajo na večjo verjetnost za kompletno CRS:

- »Eastern Cooperative Oncology Group« (ECOG) »performance status“ 1 ali manj;
- brez znakov širjenja bolezni izven trebušne votline;
- do trije majhni resektabilni parenhimski jetrni zasevki;
- brez znakov zapore žolčevodov;
- brez znakov zapore sečevodov;
- brez znakov več kot ene zapore prebavne cevi (GIT);
- prehodnost tankega črevesa;
- brez znakov makroskopske bolezni v mezenteriju s številnimi zaporami;
- majhen tumor (*angl.* small volume disease) v gastro-hepatičnem ligamentu (28).

Nekateri dejavniki predstavljajo absolutne, drugi relativne kontraindikaci-

Tabela 2: Nekateri značilnosti odprtega in zaprtega pristopa (povzeto po Sugarbaker in Van der Speeten) (8).

Značilnost	Odprti pristop	Zaprta pristop
Učinkovitost	Omogoča kontinuirano citoredukcijo črevesja in mezenterija.	Kirurški postopki niso možni med kemoterapijo.
Nevarnost za okolico	Ni ugotavljanja aerosola.	Občutek večje varnosti.
Distribucija	Enakomerna porazdelitev temperature in citostatika, saj tkiva tik ob robu kože niso zajeta.	Morebitna slabša distribucija do pomembnejših in izoliranih področjih.
Tlak	Brez povišanega znotrajtrebušnega tlaka.	Povišani tlak v trebuhu lahko poveča prodiranje kemoterapevtika v tkiva.
Farmakokinetika	Omogoča farmakokinetično spremljanje tumorja in običajnega tkiva.	Tkivna absorpcija citostatika se ne more spremljati.
Trebušna incizijska rana in šivi	Se razreši pred končnim šivanjem.	Možnost ponovitve bolezni v trebušni incizijski in šivni rani.
Predrtje prepone ob peritonektomiji	Zdravljenje plevralnega prostora s HIPEC-om lahko prepreči razvoj nadaljnjih zasevkov.	Diafragma je zaprta pred začetkom postopka, zato se plevralni prostor ne zdravi.
Predrtje črevesja	Opazna ob potopitvi črevesja v tekočino.	Neopazna.
Hipertermija	Potrebne več toplote za vzdrževanje na 42 °C.	Manj toplote, potrebne za vzdrževanje 42 °C.



Slika 2: Prikaz spremenljivk pri uporabi HIPEC-a (povzeto po Sugarbaker in Van der Speeten) (8).

jea (Tabela 1) (28). Merila za vključitev bolnikov se nekoliko razlikujejo glede na vrsto rakaste bolezni, pri čemer se uporablja enaka skupina kvantitativnih napovednih meril za vse bolnike z zasevki v peritoneju. Mednje sodijo histopatološki izvid, peritonealni karcinomski indeks (*angl.* peritoneal cancer index – PCI, Slika 3), ocena popolnosti citoredukcijskega postopka (*angl.* completeness of cytoreduction score, (Tabela 1), slikovna diagnostika (CT) in Ž klasifikacija s peritonealno citologijo (1,29,30).

3.1.1 Peritonealni karcinomski index

Peritonealni karcinomatozni index ali PCI je številčna vrednosti, ki služi kot ocena razširjenosti bolezni v trebušni in medenični regiji. Za izračun PCI je potrebno oceniti velikost spremembe (od

o do 3) v trebušno medeničnih regijah (označene od 0 do 12). Izračun se naredi ob začetku operacije. Višja kot je končna vrednost PCI, manj učinkovit bo terapevtski režim CRS in HIPEC in manj verjetno je dolgoročno preživetje, zato obstajajo priporočene vrednosti PCI, do katerih je še smiselno opraviti poseg (pri psevdomiksomu ni zgornje meje, pri RDČD okoli 15) (30).

3.1.2 Popolnost citoredukcijske kirurgije

Eden ključnih dejavnikov je popolnost odstranitve ob CRS posegu. Njegova vrednost pomembno vpliva na izid zdravljenja. V Tabeli 1 so prikazane posamezne stopnje. Za boljši izid zdravljenja in boljšo kakovost življenja z manjšim številom zapletov je, večinoma, potrebna vrednost CC-0 ali CC-1 (30).

Tabela 3: Seznam citostatikov za HIPEC (povzeto po Sugarbaker in Van der Speeten) (8).

Zdravilo	Molekulska masa	Vrsta	AUC razmerje	T1/2 (min)	T80% (min)	Odmerek	NT	Nezdružljivost v NT	Toplotna sinergija	Toplotna stabilnost	Globina učink
5-fluorouracil	130.08	Anti-metabolit	280	30	75	650 mg/m ² (x 5 dni)	0.9 % NaCl; 1.5 % dekstrozna dializna tekočina; Icodextrin	Dokсорubicin, Daunorubicin, Idaurubicin, Cisplatin, Diazepam, Ictarabin	MIN	43 °C	0.2 mm
Cisplatin	300.1	Alkilator	10	30	90	90 mg/m ²	0.9 % NaCl	NA	DA	41.5 °C	1–3 mm
Docetaksel	861.9	Antimitotik	552	NA	NA	45 mg/m ²	0.9 % NaCl	Plastični pripomočki in cevi	NE	NA	NA
Dokсорubicin	579.99	Antitumor antibiotik	230	20	80	15 mg/m ²	1.5 % dekstrozna dializna tekočina	Heparin, fluorouracil	DA	42 °C	4–6 celičnih slojev
DOXIL (liposomalni dokсорubicin)	579.99	Antitumor antibiotik	1,040	180	NA	100 mg/m ²	1.5 % dekstrozna dializna tekočina	Heparin, fluorouracil	DA	42 °C	4–6 celičnih slojev
Etopozid	588.58	Antitumor antibiotik	65	NA	NA	25–350 mg/m ²	5 % dekstroza	Pripomočki iz plastike; akril; antibiotiki	DA	42 °C	NA
Floksuridin (FUDR)	246.2	Anti-metabolit	75	NA	NA	500 mg/m ² /2x dan (x 3 dneve)	0.9 % NaCl	NA	MIN	43 °C	NA
Gemcitabin	299.5	Pirimidinski antagonist	205	40	75	1,000 mg/m ²	0.9 % NaCl	NA	V 48 h	42.5 °C	NA
Irinotekan	677.19	Antitumor antibiotik	NA	NA	NA	200 mg/m ²	1.5 % dekstrozna dializna tekočina	NA	NE	44 °C	NA
Karboptatin	371.25	Alkilator	10	NA	NA	300 mg/m ²	0.9 % NaCl	NA	DA	41.5 °C	0.5 mm
Melphalan	305.2	Alkilator	56	33	69	70 mg/m ²	0.9 % NaCl	NA	IZRAZITO	42 °C	NA
Mitoksantron	517.41	Antitumor antibiotik	115–255	NA	NA	28 mg/m ²	0.9 % NaCl; Ringerjev laktat	Heparin	DA	43 °C	5–6 celičnih slojev
Mitomycin C	334.3	Antitumor antibiotik	27	40	90	15 mg/m ²	1.5 % dekstrozna dializna tekočina	Bleomicin	DA	42.5 °C	2 mm

Zdravilo	Molekulska masa	Vrsta	AUC razmerje	T1/2 (min)	T80% (min)	Odmerek	NT	Nezdružljivost v NT	Toplotna sinergija	Toplotna stabilnost	Globina učinka
Oksaliplatin	397.3	Alkilator	16	40	60	460 mg/m ²	5 % dekstroza	Aluminijeve baze ali NaCl raztopine	DA	46 °C	1–2 mm
Paklitaksel	853.9	Antimitotik	1,000	NA	NA	120–180 mg (skupni odmerek)	1.5 % dekstrozna dializna tekočina; 6 % etoksiliran amilopektin	Plastični pripomočki in cevi	NE	42.5 °C	>80 celičnih slojev
Pemetreksed	471.4	Večtarčni antifolat	70	90	260	500 mg/m ²	1.5 % dekstrozna dializna tekočina	NA	NA	NA	NA

Legenda: MIN – minimalno, NT – nosilna tekočina, NA – ni podatkov, AUC – area under the curve, tj. območje pod krivuljo; T80% – čas, potreben za 80-odstotni očistek zdravila.

3.1.3 TNM klasifikacija, peritonealna citologija in klinične značilnosti primarnega karcinoma

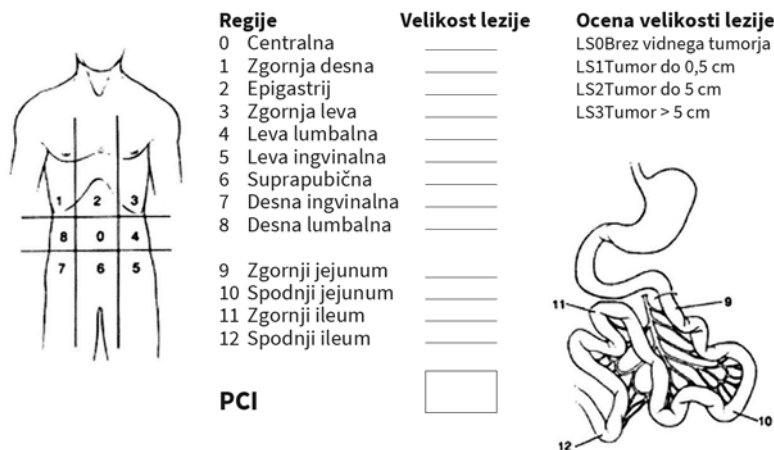
Skrben pregled peritonealnih površin ob primarni resekciji raka prebavne cevi, hkrati s pravočasno in kakovostno histopatološko analizo reseciranega tkiva, lahko natančno napove pojavnost peritonealnih zasevkov, ki se pojavijo po operaciji. Ob tem pri napredovanih rakih prebavil peritonealna citologija prav tako nudi pomembne napovedne podatke (31,32). S pravilno oceno teh informacij se lahko zdravnik odloči za proaktivno zdravljenje s CRS in HIPEC. Dokazano je bilo, da se lahko pri bolnikih z visokim tveganjem na takšen način prepreči nastanek peritonealnih zasevkov ter bolnike z že prisotnimi zasevki zdravi s pristopom »drugega pogleda« (angl. second look) (30,32).

3.1.4 Slikovna diagnostika pred posegom

CT prsnega koša, trebuha in medenice so nujni pri izbiri primernih bolnikov za CRS in HIPEC. Namen slikovne diagnostike je oceniti razširjenost bolezni ter ugotoviti, ali so zasevki prisotni že na plevralnih površinah. Mesto in količina mucinoznega karcinoma v peritonealni votlini se lahko natančno določi. Prav nasprotno pa se nemucinozni peritonealni zasevki slabo prepoznajo na CT, zato se pogosto podcenijo. Če tanko črevo in njegov del mezenterija prekriva tumor ali je tumor v predelu žličke, je možnost uspešne CRS majhna. Priporoča se CT z maksimalnim odmerkom kontrasta v žilo ali skozi usta, da se ugotovi morebitna prizadetost tankega črevesa na posameznih mestih ali difuzno (31–33).

3.1.5 Krivulja učenja

Izvedba CRS s HIPEC-om je zapleten postopek. Kot zanimivost navajamo, da



Slika 3: Peritonealni karcinomski indeks (PCI) (povzeto po Cotte et al.) (59).

je po študiji Smeeka s sod., onkološki kirurg dosegel primerno usposobljenost po 130 ponovitvah/posegih. Ključna vsebina učenja je pridobitev kirurških spretnosti, seveda pa so bolniku prilagojeni terapevtski pristopi in izkušnje celotne ekipe z obvladovanjem zapletov tudi pripomogli k zmanjšani umrljivosti (34).

4 Maligni ascites

Maligni ascites je nabiranje tekočine v peritonealni votlini zaradi napredovale oblike raka. Nastane zaradi zapore limfnih vodov s tumorskimi celicami, povečane prepustnosti žil, hormonskih vzrokov in povečane aktivnosti metaloproteinaz. Pogosto je povezan z napredovalimi stadiji raka rodil, prebavil in malignimi tumorji dojke. Med malignomi rodil prevladuje rak jajčnika, prebavil pa RDČD, trebušne slinavke in želodca (RŽ). Retrospektivna študija vzrokov malignega ascitesa je pokazala, da se najverjetneje pojavi pri raku jajčnika (37,7 %). Približno 10 % vseh ascitesov je malignih in 20 % bolnikov z malignim ascitesom ima tumorje neznanega izvo-

ra (35). Maligni ascites je slab napovedni dejavnik.

4.1 Zdravljenje

Zdravimo ga predvsem z zdravljenjem primarnega tumorja in z diuretiki, paracentezo, biološkimi zdravili in HIPEC-om, ki je trenutno najobetavnejša metoda zdravljenja. Vrsta citostatika, ki se uporabi pri HIPEC-u, je odvisna od primarnega tumorja, ki je povzročil maligni ascites. Pri karcinomu jajčnika je najprimernejše zdravilo cisplatin (50 mg/m²) ali doksorubicin (15 mg/m²), pri RDČD ali RŽ pa mitomicin C (12,5 mg/m²), pri bolnikih z drugimi vrstami tumorjev pa se uporabi doksorubicin (12,5 mg/m²). V študiji, ki jo je izvedel Valle s sod. in je vključila 52 bolnikov z malignim ascitesom, so poročali o popolnem izginotju ascitesa v 94 % in povprečnempreživetju bolnikov 98 dni (21–796 dni) (36).

5 Rak slepiča

Patohistološko gledano lahko uvrstimo rak slepiča v skupino nevroendokrinih tumorjev in epitelnih tumorjev. Rak epitelnega izvora se lahko dalje deli v posamezne skupine: mukozne hiperplazije, retencijske ciste, mucinozni cistadenomi in adenokarcinomi (mucinozni, intestinalni, pečatnocelični). Mucinozne neoplazme slepiča so heterogena skupina tumorjev, ki se jih glede na gradus klasificira na nizko- in visokostopenjske histološke podtipe. Stanja, ki so v povezavi z zasevanjem raka slepiča, lahko delimo v tri skupine: razsejana peritonealna adenomucinoza (DPAM), peritonealna mucinozna karcinomatosa (PMCA) in PMCA z dobro diferenciacijo (4,37). Druga vrsta raka je karcinom čašastih celic, ki je kombinacija adenokarcinoma in karcinoida.

Posebna oblika je peritonealni psevdomiksom (PMP), ki nastane iz mucinoznega adenoma (37). Zanj je značilno razpršeno nabiranje želatinastega materiala v trebušni votlini, medenici in mucinozni vrastki na površini peritoneja. PMP raste, ob tem se začne nabirati mukus, kar privede do razpoka in razsoja bolezni. V peritonealni votlini se začne nabirati mukus, kar privede do značilne slike »želejastega trebuha« (angl. jelly belly) in zapore prebavne cevi (9,37,38). Zaradi nepravilnega poimenovanja in poenostavljanja se je v zadnjih letih izraz začel enačiti tudi za peritonealno zasevanje mucinoznih adenokarcinomov slepiča, debelega črevesa, tankega črevesa, pljuč, dojk, trebušne slinavke, želodca, žolčnika, jajcevodov in jajčnikov. PMP in adenokarcinom sta zaradi narave zasevanja tudi najbolj primerna za zdravljenje s HIPEC-om (4).

Patohistološki izvid zasevkov primarnega tumorja ima velik vpliv na izid zdravljenja CRS in HIPEC-a. Zasevki, ki so vsebovali več kot 90 % mukoznih, ploščatih epitelnih celic, brez atipije in mitoz, so imeli dobro napoved izida kljub visoki vrednosti PCI. Zasevki z močno atipijo celic, številčnimi mitozami in manj kot 50 % mukoznih epitelnih celic pa so imeli slabo (1). Bolniki z adenomucinozo imajo najboljši izid, pri čemer imajo bolniki z mucinoznim karcinomom podobno preživetje kot bolniki s peritonealnimi zasevki RDČD. Čeprav sta si rak črevesa in rak slepiča podobna, obstajajo pomembne razlike. Najpomembnejša razlika je v premeru svetline prizadetega organa. RDČD raste v svetlini in se širi skozi steno navzven, v napredovalih stadijih se razširi vse do seroze. Pri raku slepiča, ki ima majhno svetlino, pride zaradi rasti prej do prešačanja stene in zato širjenja tumorskih celic v trebušno votlino in medenični predel (1,34).

5.1 Zdravljenje

Začetnik takšnega pristopa zdravljenja je bil Sugarbaker, ki je leta 1987 poročal o prvi uporabi IPC po CRS pri bolnikih s PMP (4). Leta 2001 je poročal o 108 bolnikih, ki so jih spremljali 10 let, zdravljeni pa so bili s CRS in HIPEC-om z mitomicinom. Kemoterapevtski režim je vseboval 5-fluorouracil (5-FU) od prvega do šestega pooperativnega dne in nato tri cikluse adjuvantnega zdravljenja z mitomicinom (i.v.) ter IPKT s 5-FU. Vključena skupina bolnikov je bila zelo heterogena. V njihovem primeru je bila histologija izrednega pomena za preživetje, kajti bolniki z DPAM so imeli pomembno boljši izid zdravljenja kot druge skupine, z mucinoznim in intermediarnim karcinomom (38).

Sistematski pregled bolnikov, ki so imeli histološko dokazan DPAM in opravljen CRS in HIPEC, je pokazal 70–86 % petletnega in 60–68 % desetletnega preživetja (39). V multicentrični študiji so poročali o 81 % petletnega ter 70 % desetletnega preživetja za bolnike z DPAM; za bolnike s PMCA je bilo 59 % petletnega ter 49 % desetletnega preživetja; za mešan tip pa 78 % petletnega in 63 % desetletnega preživetja. Povprečno preživetje je bilo 16,3 leta. Dokazali so, da je popolna citoredukcija najpomembnejši dejavnik povezan z boljšim preživetjem (40). Ob CRS se ne priporoča rutinska odstranitev bezgavk (4).

6 Rak debelega črevesa in danke

RDČD je tretji najpogostejši rak na svetu pri moških (746.000 primerov letno) in drugi najpogostejši pri ženskah (614.000 primerov letno) (41). Leta 2012 je bilo odkritih skoraj 1,4 milijona novih bolnikov. Predvidena po-

javnost leta 2035 bo 2,4 milijona bolnikov. Incidenčne mere so višje v razvitih (737.000 primerov) kot v manj razvitih državah (624.000 primerov), umrljivost pa je večja v manj razvitih državah (42,43).

Sluznica črevesa je prekrita z žleznim epitelom, zato je najpogostejši rak v tem področju adenokarcinom (90–95 %). Ob postavitvi diagnoze ima več kot 60 % bolnikov lokalno ali področno napredovalo bolezen, 15 % bolnikov pa tudi že oddaljene zasevke. RDČD zaseva limfo- in hematogeno, najpogosteje v jetra, pljuča in kosti (43).

Peritonej je po jetrih drugo najpogostejše mesto za zasevke RDČD. V preteklosti objavljene študije trdijo, da je peritonej v do 25 % primerov edino mesto zasevkov. Novejše raziskave navajajo 10 %, pri čemer je do 20 % bolnikov, ki imajo zasevke v peritoneju in hkrati tudi v drugem organu (44). Stanje napredovale bolezi ima slabo napoved izida. Brez zdravljenja je povprečna doba preživetja do 9 mesecev (44). Žal v IV. stadiju bolezi kljub resekciji R0 bolezen napreduje v 50 % (1). V 10–35 % teh bolnikov se bolezen ponovi v peritoneju. Z modernimi SKT, ki vsebuje okasaliplatin in irinotekan z dodatkom 5-FU ter tarčnih zdravil, kot sta bevacizumab ter cetuksimab, se lahko povprečno preživetje bolnikov v stadiju IV podaljša za do več kot 15 mesecev (42). Kakovost življenja je pogosto slabša zaradi spremljajočega ascitesa in pogostih zaprtij (sub-, ileus). Pri treh četrtinah bolnikov s PC (vzrok je RDČD) je ob postavitvi diagnoze primerna samo še paliativna sistemska kemoterapija. Za preostalo četrtino bolnikov, ki je brez oddaljenih zasevkov in ima omejen tumor v peritoneju, je, kot metoda zdravljenja primerna CRS v kombinaciji s HIPEC-om (31).

6.1 Zdravljenje

Operacija igra osrednjo vlogo pri zdravljenju RDČD. Dopolnilno zdravljenje pa se pri obeh vrstah razlikuje. Standardno zdravljenje lokalno ali področno napredovalega raka danke je radioterapija ali radiokemoterapija s 5-FU v neprekinjeni infuziji ali s kapecitabinom pred operacijo. Z modernimi kombinacijami oksaliplatin in irinotekana z dodatkom 5-FU in tarčnimi učinkovinami, kot sta bevacizumab ter cetuksimab, je povprečno preživetje bolnikov s IV. stadijem bolezi danes tudi od 7 do več kot 24 mesecev (1). V primeru omejenosti zasevkov na peritonej in izpolnitvi prej omenjenih pogojev se lahko uporabi CRS in HIPEC.

Relativna kontraindikacija za CRS in HIPEC je slabo diferenciran primarni tumor. Ko so vključeni bolniki z dobro in srednje diferenciranim tumorjem, je preživetje bistveno boljše. Pri zdravljenju teh bolnikov se uporabljata trenutno dva protokola HIPEC. Pri prvem se uporabi mitomicin C (60–90 min), ogret na 41 °C z zaprto tehniko. Pri drugem pa se uporabi oksaliplatin (460 mg/m² oksaliplatin v 2 L/m² izoosmotske 5-odstotne dekstroze) v 30 min (točno 30 min od trenutka, ko je v trebušni votlini dosežena minimalna temperatura 42 °C, plus 5–8 min, preden se infuzija segreje z 38 ° na 42 °C, in sicer na 43 °C (meja: 42–44 °C) z uporabo odprte tehnike (11). Dvosmerna, sistemska in intraperitonealna kemoterapija med operacijo, ki kombinira intraperitonealni oksaliplatin in i.v. infuzijo 5-FU (400 mg/m²) z levkovorinom (20 mg/m²) se predvsem uporablja za PC RDČD. Mitomicin ima prednost zaradi velike molekulske mase, dobre tkivne prehodnosti (do 5 mm) in ugodnega farmakokinetičnega profila, ki omogoča povečano intraperitonealno

koncentracijo, ne da bi ob tem prišlo do hujših stranskih učinkov. V literaturi poročajo o primerljivi učinkovitosti obeh citostatikov za prej opisani režim. Kljub temu zagovarjajo nekateri raziskovalci uporabo oksaliplatina, ker ne povzroča nevtropenije in ima krajši perfuzijski čas (30 min vs 90 min) v primerjavi z mitomicinom-C (11,28).

Randomizirana študija 105 bolnikov je primerjala skupini bolnikov, ki so imeli opravljen CRS + HIPEC + SKT ali zgolj SKT. Kljub vključitvenim težavam so v študiji poročali o 22 mesečni povprečni dobi preživetja za prvo skupino in 13 mesecev za drugo skupino (45). Po osmih letih je bilo razmerje enako (46). V drugi študiji je Association Francaise de Chirurgie poročala o 30-odstotnem preživetju, ki je eno od najnižjih v literaturi (47). Centri, ki se pogosto ukvarjajo s takšnimi pristopi, so poročali o približno 40 %. Glehen s sod. je objavil rezultate uporabe HIPEC-a in pristopov EPIC pri bolnikih s to boleznijo. Vključenih je bilo 506 bolnikov iz 28 institucij; HIPEC (54 %), EPIC (24 %) in kombinacija (22 %). Za bolnike s CCR0 (kompletna resekcija) so bila 1-, 3- in 5-letna preživetja 87 %, 47 % in 31 % ter 32,4 mesecev povprečno preživetje. Splošno preživetje (OS) je bilo 72 %, 39 %, in 19 % za 1-, 3- in 5-letne intervale. Mediano splošno preživetje je bilo 19,2 meseca (48). Elias s sod. je v študiji primerjal HIPEC in EPIC pristop. V študijo je bilo vključenih 523 bolnikov, morebitnih razlik v preživetju pa žal niso bile navedli (47).

Nekatere študije navajajo visoko umrljivost in obolevnost v povezavi s CRS in HIPEC-om za RDČD (7,28,49). Sugarbaker je leta 2014 predstavil podatke operacij bolnikov z zasevki raka črevesa, pri katerih je bila umrljivost 0,6 % in pogostost stranskih učinkov stopnje

IV 12 %. Sklepal je, da je kombinirano zdravljenje s CRS in HIPEC-om za izbrane bolnike najboljši način zdravljenja (7). Prav tako je bil mnenja, da trenutno ni dokazov, ki bi, za bolnike z rakom črevesa in boleznijo, omejeno na peritonealno površino, podpirali uporabo izključno SKT (7). Pri tem sklepu je potrebno poudariti, da je istega leta Sugarbaker v drugem prispevku poudaril, da je napredek v razvoju citostatikov vodil do izboljšanja stanja bolnikov ter ob napredku KT (oksaliplatin, irinotekan, biološka zdravila) CRS in HIPEC nista nujno najboljša izbira pri zdravljenju, vendar imata še vedno svoje mesto pri zdravljenju izbranih bolnikov (31). Poudaril je, da se mora bolniku v vsakem primeru omogočiti multidisciplinarni pristop z naborom različnih možnosti zdravljenja.

7 Rak želodca

Izid zdravljenja RŽ z zasevki v peritoneju je eden izmed najslabših s povprečnim preživetjem 3–7 mesecev in 0 % petletnim preživetjem (50). Čeprav so se adjuvantna KT, neoadjuvantna KT in adjuvantna KRT izkazale za uporabne in minimalno izboljšale preživetje bolnikov, ni nobena naštetih oblik zdravljenja značilno prispevala k zmanjšanju števila ponovitev. Bolniki z RŽ (ob uporabi HIPEC-a) in peritonealnimi zasevki imajo značilno slabšo odzivnost na kemoterapijo. Povprečno preživetje zdravljenih bolnikov z RŽ in PC je 9,5–12 mesecev. Zaradi zahtevnosti zdravljenja in nezadovoljivih rezultatih KT se je povečalo zanimanje za HIPEC s CRS (50).

V preteklosti so nekateri nasprotovali postopku zaradi visoke stopnje umrljivosti in obolevnosti. Glede na dostopne vire se umrljivost za bolnike z RŽ ver-

jetno giblje okoli 3,6–6,5 % (18). V primerjavi z rakom jajčnikov je umrljivost nekoliko višja zaradi gastrektomije, kajti pri raku jajčnikov se izvaja povprečno manj visceralnih resekcij. Glavni zapleti po operaciji so nevtropenija, fistula prebavne cevi, pljučnica, krvavitev, trebušni ognojek, sepsa, okužba rane in odpoved ledvic (18).

HIPEC ima tri potencialne možnosti uporabe pri zdravljenju RŽ: profilaktično, za preprečitev recidiva po »ozdravitveni« (kurativni) gastrektomiji pri bolnikih z visokim tveganjem; terapevtsko pri bolnikih s PC po CRS in tretjič kot paliativno zdravljenje pri bolnikih s težko obvladljivim ascitesom zaradi hude razširitve PC, ki ni primerna za CRS (18). V prospektivni študiji z več kot 1.000 bolniki z adenokarcinomom želodca, ki so potem razvili metahrone PC, je bilo povprečno preživetje kljub prvotni R0 D2 resekciji samo 3 mesece. Čeprav je standardna sistemska terapija za bolnike s karcinomom želodca in PC to obdobje podaljšala na 7–10 mesecev, se RŽ slabo odziva na SKT (4). V drugi študiji se je to obdobje podaljšalo ob uporabi CRS in HIPEC metode, pri izbranih bolnikih, na povprečnih 9,2 meseca in 13 % petletnega preživetja (51). V prospektivni randomizirani študiji so primerjali sistemska kemoterapijo s CRS in HIPEC-om. Sistemska kemoterapija je bila po shemi FOLFOXIRI (irinotekan, levkovorin, oksaliplatin in 5-FU) v režimu irinotekan 165 mg/m² za 90 min, nato levkovorin 200 mg/m² in oksaliplatin 85 mg/m² za 2 uri prvi dan ter ob tem s kontinuirano infuzijo 3.200 mg/m² 5-FU 48 ur. Drugi skupini bolnikov so po gastrektomiji odstranili zasevke iz jeter in pljuč, CRS in HIPEC (oksaliplatin 460 mg/m² na 41 °C za 30 minut). Druga skupina je čez 8 mesecev prav tako pričela s KT po shemi FOLFOXIRI. Bolniki v prvi skupini so

imeli povprečno preživetje 4,3 mesecev, v drugi skupini bolnikov pa je bilo preživetje 11,3 mesecev (52).

Kot zanimivost navajamo, da so opisali tudi strategijo neoadjuvantne IP in SKT (NIPS), CRS in HIPEC-a in IP KT (EPIC) po operaciji. Osnovna ideja je bilo zmanjšanje tumorskega bremena pred operacijo in hkrati uporaba NIPS pri bolnikih s pozitivno peritonealno citologijo kot oblika kemoterapije, ki deluje terapevtsko na peritonealno bolezen v peritoneju in subperitonealno, v ožilju. Temu sledi CRS in HIPEC. Režim odmerjanja NIPS je bil 60 mg/m² oralno S-1 za 21 dni, čemur sledi enotedenski premor. Na prvi, osmi in petnajsti dan prejmejo v trebuh 30 mg/m² taksotera in 30 mg/m² CIS v 500 mL fiziološke raztopine (53).

8 Rak jajčnika

Rak jajčnika je eden izmed vodilnih vzrokov smrti žensk z maligno boleznijo. Incidenčna stopnja v Sloveniji za leto 2015 je 14,7/100.000 prebivalcev. Predstavlja osmi (v svetovnem merilu) in deseti (Slovenija) najpogostejši rak pri ženskah, po podatkih iz leta 2014 letno zbolijo 166 žensk, večina med 55. in 65. letom. Najpogostejši tip raka jajčnika je maligni epitelni tumor podtipa serozni adenokarcinom (40–45 %), za njim pa endometrioidni podtip. Običajno se diagnosticira v FIGO stadiju III in IV, ko je že prisoten razsoj po peritoneju v 75 %. Standardno zdravljenje predstavlja CRS in sistemska kemoterapija, klub temu pride do ponovitve bolezni pri 75 % bolnic (54). O rekurentnem raku jajčnika govorimo, ko se ponovno pojavi po že zaključenem zdravljenju, če se pojavi v roku do 6 mesecev, je to na platino odporen rak jajčnika, če se pojavi po več kot 6 mesecih po začetku zdravljenja, pa je to na platino občutljiv rak jajčnika.

8.1 Zdravljenje

Kombinacija CRS in HIPEC-a se je pri teh bolnicah izkazala kot učinkovit način zdravljenja. Optimalnega režima zdravljenja še niso opredelili. V različnih študijah so uporabili cisplatin, oksaliplatin, mitomicin in doksorubicin. V eni od študij so kot najustreznejši protokol potrdili 70 mg/m² cisplatina in izvajanje HIPEC-a eno uro pri 42 °C (28). Pred nedavnim so objavili prvo randomizirano študijo, ki je preučevala HIPEC za zdravljenje raka jajčnika. V klinično študijo so uvrstili 120 bolnic s ponavljajočo se boleznijo, ki so bile prvotno zdravljene z CRS in sistemsko kemoterapijo. Tiste bolnice, ki so bile poleg CRS in sistemske kemoterapije zdravljene še s HIPEC-om, so imele bistveno boljše srednje preživetje od ostalih (26,7 meseca proti 13,4 meseca, $p < 0,006$) in 3-letno preživetje (75 % proti 18 %, $p < 0,01$). Preživetje je bilo, ob takšni terapiji, boljše pri bolnicah z na platino občutljivim kot tudi neobčutljivim rakom jajčnika (55).

9 Mezoteliom

Mezoteliomi so skupina malignih tumorjev, ki nastanejo iz seroznih membran (plevra, peritonej, perikard, tunica vaginalis testis). Difuzni maligni peritonealni mezoteliom (DMPM) je lokalno agresivni primarni maligni tumor serozne površine peritoneja in predstavlja 7–10 % vseh diagnosticiranih mezoteliomov.

9.1 Zdravljenje

Bolniki, zdravljeni s paliativno kirurgijo s kemoterapijo ali brez nje so dosegali povprečno preživetje eno leto. Napredovanje na področju zdravljenja je pripeljalo do kombinacije CRS

in HIPEC, ki trenutno velja za najprimernejše zdravljenje. V študiji, v kateri so primerjali citostatika cisplatin in karboplatin za izvedbo HIPEC-a, so ugotovili daljše povprečno preživetje pri bolnikih, zdravljenih s karboplatinom (56). V študiji, ki je zajela 240 bolnikov z DMPM, ki so bili zdravljeni s kombinacijo CRS in HIPEC, je bilo srednje preživetje 53 mesecev, 3-letno preživetje 60 % in 5-letno preživetje 47 % (57).

Deraco je predlagal nov sistem določanja stadija bolnikov z DMPM, ki temelji samo na določanju PCI: stadij I (do 10), stadij II (11–20), stadij III (21–30), stadij IV (> 30). Bolniki s stadijem III ali IV niso kandidati za CRS in HIPEC. Petletna preživetja za stopnje I, II in III so 87 %, 53 % in 29 % (58).

10 Zaključek

Kombinacija CRS in HIPEC-a je ena učinkovitih možnosti na področju zdravljenja peritonealnih zasevkov, ki so posledica različnih tumorjev. V prispevku smo predstavili posamezne pristope k zdravljenju nekaterih vrst raka. Kot najpomembnejši napovedni dejavniki uspešnosti tega pristopa so vrsta raka, bolezenski stadij in možnost popolne citoredukcije. Ključnega pomena je tudi ustrezna izbira bolnikov, saj prinaša poseg veliko tveganje. Priporočljivo je, da se izvaja v centrih s primerno izobraženim in izkušenim osebjem.

Na tem onkološkem področju je potrebnih še mnogo raziskav, preden bodo dokončno sprejeta priporočila za zdravljenje posameznih tipov tumorjev, izbiro najprimernejšega citostatika in režim dovajanja pri HIPEC-u. Že zdaj pa je moč zaključiti, da so v številnih mutinacionalnih študijah dokazali, da zdravljenje s CRS in HIPEC-om podaljša preživetje izbranih bolnikov, obenem pa je

njihova umrljivost med samim posegom pri ostalih velikih kirurških posegih v ali tik po njem primerljiva z umrljivostjo trebušni votlini.

Literatura

- DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Peritoneal Metastases and Peritoneal Mesothelioma. In: Deraco M, Elias DM, Glehen O, Helm CW, Sugarbaker PH, Verwaal VJ, editors. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. 10th ed. 2015. p. 2234. [Internet], Available from <https://www.lww.co.uk/devita-hellman-and-rosenbergs-cancer-principles-practice-of-oncology-10-edition>
- Lambert LA, Harris A. Palliative cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion: current clinical practice or misnomer? *J Gastrointest Oncol.* 2016 Feb;7(1):112–21.
- Canbay E, Yonemura Y, Brucher B, Baik SH, Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and its evolving role in management of gastric cancer with peritoneal metastases. *Chin J Cancer Res.* 2014 Feb;26(1):1–3.
- Dehal A, Smith JJ, Nash GM. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: an evidence-based review—past, present and future. *J Gastrointest Oncol.* 2016 Feb;7(1):143–57.
- Arjona-Sánchez A, Medina-Fernández FJ, Muñoz-Casares FC, Casado-Adam A, Sánchez-Hidalgo JM, Rufián-Peña S. Peritoneal metastases of colorectal origin treated by cytoreduction and HIPEC: an overview. *World J Gastrointest Oncol.* 2014 Oct;6(10):407–12.
- Brücher BL, Piso P, Verwaal V, Esquivel J, Derraco M, Yonemura Y, et al. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC—overview and basics. *Cancer Invest.* 2012 Mar;30(3):209–24.
- Poskus E, Strupas K, Gushchin V, Sugarbaker PH. Cytoreductive Surgery and HIPEC in the Baltic States: An International Scientific Workshop with Live Surgery. *Viszeralmedizin.* 2014 Oct;30(5):353–9.
- Sugarbaker PH, Van der Speeten K. Surgical technology and pharmacology of hyperthermic perioperative chemotherapy. *J Gastrointest Oncol.* 2016 Feb;7(1):29–44.
- Carmignani CP, Sugarbaker TA, Bromley CM, Sugarbaker PH. Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastasis Rev.* 2003 Dec;22(4):465–72.
- Dubé P, Sideris L, Law C, Mack L, Haase E, Giacomantonio C, et al. Guidelines on the use of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy arising from colorectal or appendiceal neoplasms. *Curr Oncol.* 2015 Apr;22(2):e100–12.
- Bhatt A, Goéré D. Cytoreductive Surgery plus HIPEC for Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer. *Indian J Surg Oncol.* 2016 Jun;7(2):177–87.
- Seshadri RA, Glehen O. The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Gastric Cancer. *Indian J Surg Oncol.* 2016 Jun;7(2):198–207.
- Hayes-Jordan A, Green H, Prieto V, Wolff JE. Unusual cases: melanomatosis and nephroblastomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Pediatr Surg.* 2012 Apr;47(4):782–7.
- Cardi M, Sammartino P, Framarino ML, Biacchi D, Cortesi E, Sibio S, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from breast cancer by maximal cytoreduction and HIPEC: a preliminary report on 5 cases. *Breast.* 2013 Oct;22(5):845–9.
- Honore C, Goere D, Dartigues P, Burtin P, Dumont F, Elias D. Peritoneal carcinomatosis from solid pseudopapillary neoplasm (Frantz's tumour) of the pancreas treated with HIPEC. *Anticancer Res.* 2012 Mar;32(3):1069–73.
- Salti GI, Ailabouni L, Undevia S. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal sarcomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2012 May;19(5):1410–5.
- Randle RW, Swett KR, Shen P, Stewart JH, Levine EA, Votanopoulos KI. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal sarcomatosis. *Am Surg.* 2013 Jun;79(6):620–4.
- Beeharry MK, Liu WT, Yao XX, Yan M, Zhu ZG. A critical analysis of the cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy combo in the clinical management of advanced gastric cancer: an effective multimodality approach with scope for improvement. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2016 Oct;1:77.
- H. Sugarbaker P. Pseudomyxoma peritonei and peritoneal metastases from appendiceal malignancy. In: H. Sugarbaker P, ed. *Cytoreductive Surgery & Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy.* Woodbury: Cine-Med Publishing; 2012. p. 57–78.
- Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al.; French Surgical Association. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer.* 2010 Dec;116(24):5608–18.
- Elias D, Goéré D, Dumont F, Honoré C, Dartigues P, Stoclin A, et al. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. *Eur J Cancer.* 2014 Jan;50(2):332–40.
- Newton AD, Bartlett EK, Karakousis GC. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a review of factors contributing to morbidity and mortality. *J Gastrointest Oncol.* 2016 Feb;7(1):99–111.
- Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995 Jan;221(1):29–42.
- Ceelen WP, Pählman L, Mahteme H. Pharmacodynamic aspects of intraperitoneal cytotoxic therapy. *Cancer Treat Res.* 2007;134:195–214.
- Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003 Jul;12(3):689–701.

26. Benoit L, Cheynel N, Ortega-Deballon P, Giacomo G Di, Chauffert B, Rat P. Closed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with open abdomen: a novel technique to reduce exposure of the surgical team to chemotherapy drugs. *Ann Surg Oncol*. Springer; 2008 Feb 10;15(2):542–6. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9635-x>.
27. Lemoine L, Sugarbaker P, Van der Speeten K. Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: role of the peritoneum. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep;22(34):7692–707.
28. Bhatt A, Glehen O. The role of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Ovarian Cancer: A Review. *Indian J Surg Oncol*. 2016 Jun;7(2):188–97.
29. Gilly FN, Cotte E, Brigand C, Monneuse O, Beaujard AC, Freyer G, et al. Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Aug;32(6):597–601.
30. Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol*. 2005 Feb;2(1):3.
31. Sugarbaker PH. Colorectal cancer: prevention and management of metastatic disease. *BioMed Res Int*. 2014;2014:782890.
32. Sammartino P, Sibio S, Biacchi D, Cardi M, Accarpio F, Mingazzini P, et al. Prevention of Peritoneal Metastases from Colon Cancer in High-Risk Patients: Preliminary Results of Surgery plus Prophylactic HIPEC. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:141585.
33. Lungoci C, Mironiuc AI, Muntean V, Oniu T, Leebmann H, Mayr M, et al. Multimodality treatment strategies have changed prognosis of peritoneal metastases. *World J Gastrointest Oncol*. 2016 Jan;8(1):67–82.
34. Smeenk RM, van Velthuysen ML, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study. *Eur J Surg Oncol*. 2008 Feb;34(2):196–201.
35. Ayantunde AA, Parsons SL. Pattern and prognostic factors in patients with malignant ascites: a retrospective study. *Ann Oncol*. 2007 May;18(5):945–9.
36. Valle M, Van der Speeten K, Garofalo A. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) in the management of refractory malignant ascites: A multi-institutional retrospective analysis in 52 patients. *J Surg Oncol*. 2009 Sep;100(4):331–4.
37. Turaga KK, Pappas SG, Gamblin T. Importance of histologic subtype in the staging of appendiceal tumors. *Ann Surg Oncol*. 2012 May;19(5):1379–85.
38. Sugarbaker PH, Ronnett BM, Archer A, Averbach AM, Bland R, Chang D, et al. Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Adv Surg*. 1996;30:233–80.
39. Bryant J, Clegg AJ, Sidhu MK, Brodin H, Royle P, Davidson P. Systematic review of the Sugarbaker procedure for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg*. 2005 Feb;92(2):153–8.
40. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012 Jul;30(20):2449–56.
41. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374–403.
42. Klaver CE, Musters GD, Bemelman WA, Punt CJ, Verwaal VJ, Dijkgraaf MG, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with colon cancer at high risk of peritoneal carcinomatosis; the COLOPEC randomized multicentre trial. *BMC Cancer*. 2015 May;15(1):428.
43. Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med*. Tianjing China. Chinese Anti-Cancer Association. 2016 Mar;13(1):120–35.
44. März L, Piso P. Treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer. *Gastroenterol Rep*. Oxford University Press; 2015 Nov 30;3(4):298–302. <https://doi.org/10.1093/gastro/gov044>.
45. 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 Oct;21(20):3737–43.
46. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Sep;15(9):2426–32.
47. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol*. 2010 Jan;28(1):63–8.
48. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol*. 2004 Aug;22(16):3284–92.
49. Park DG. Is Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy a Safe and Effective Procedure for Treating Patients With a Peritoneal Surface Malignancy? *Ann Coloproctol*. 2017 Feb;33(1):3–4.
50. Seshadri RA, Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan;22(3):1114–30.
51. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, et al.; Association Française de Chirurgie. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2010 Sep;17(9):2370–7.

52. Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, Beane JD, Steinberg SM, Beresnev T, et al. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. *J Surg Oncol*. 2014 Sep;110(3):275–84.
53. Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, Hirano M, Mizumoto A, Takao N, et al. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol*. Baishideng Publishing Group Co. Limited. 2010 Feb;2(2):85–97.
54. Doubeni CA, Doubeni AR, Myers AE. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *Am Fam Physician*. 2016 Jun;93(11):937–44.
55. Spiliotis J, Halkia E, de Bree E. Treatment of peritoneal surface malignancies with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy-current perspectives. *Curr Oncol*. 2016 Jun;23(3):e266–75.
56. Shetty SJ, Bathla L, Govindarajan V, Thomas P, Loggie BW. Comparison of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin or carboplatin for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Am Surg*. 2014 Apr;80(4):348–52.
57. Yan TD, Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Elias D, Glehen O, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol*. 2009 Dec;27(36):6237–42.
58. Yan TD, Deraco M, Elias D, Glehen O, Levine EA, Moran BJ, et al.; Peritoneal Surface Oncology Group. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database*. *Cancer*. 2011 May;117(9):1855–63.
59. Cotte E, Passot G, Gilly FN, Glehen O. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. *World J Gastrointest Oncol*. Baishideng Publishing Group Co. Limited. 2010 Jan;2(1):31–5.