



VIA MEDICA

[www.gastroenterologia.viamedica.pl](http://www.gastroenterologia.viamedica.pl)

Wojciech P. Polkowski

Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

# Dootrzewnowa chemioterapia w hipertermii: element skojarzonego leczenia zrakowacenia otrzewnej u chorych na raka jelita grubego

## Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): component of the combined treatment of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin

### STRESZCZENIE

Zrakowacenie otrzewnej (ZO) w przebiegu raka jelita grubego klasyfikowane jest jako choroba uogólniona (M1b). Z uwagi na gorsze rokowanie niż innych przerzutów odległych (M1a), do niedawna u chorych na ZO wskazane było jedynie postępowanie paliatywne. Leczenie łączące maksymalną operację cytoredukcyjną (CRS) z chemioterapią dootrzewnową w hipertermii (HIPEC) stwarza realną szansę na długoterminowe przeżycia u chorych z ograniczonym ZO, u których wykonano doszczętną operację.

Wskaźnik zrakowacenia (PCI) większy niż 30, resekcja ponad 5 narządów wewnętrznych i zły stan ogólny są czynnikami ryzyka powikłań pooperacyjnych, które stwierdza się u 33% chorych, a śmiertelność okołoperacyjna wynosi 3%. Całkowitą cytoredukcję (CCR0/1) można osiągnąć u prawie 90% właściwie dobranych chorych. Istnieje ścisła zależność pomiędzy doświadczeniem ośrodka a wynikami leczenia. Wyniki odległe są uzależnione od możliwości uzyskania całkowitej cytoredukcji. Chorzy z ograniczonym ZO (PCI < 20) w przebie-

gu raka jelita grubego, u których możliwe było wykonanie całkowitej cytoredukcji, powinni mieć jednocześnie wykonaną HIPEC, a później najlepszą uzupełniającą terapię systemową. W Polsce po raz pierwszy CRS i HIPEC zastosowano w 1998 r., a dedykowane urządzenia do perfuzji dootrzewnowej funkcjonują od 2010 r. w Gdańsku i Lublinie. Łącznie w obydwu tych ośrodkach do kwietnia 2013 r. wykonano 93 operacje z zastosowaniem HIPEC.

CRS i HIPEC jest skuteczną metodą leczenia chorych na ZO, której wyniki wczesne są porównywalne do dużych operacji nowotworów układu pokarmowego. Ze względu na długą krzywą uczenia się konieczna jest regionalizacja leczenia, w ośrodkach dysponujących wyspecjalizowaną kadrą oraz dedykowanym sprzętem do perfuzji dootrzewnowej. Wyłącznie paliatywne leczenie systemowe ograniczonego ZO w przebiegu raka jelita grubego jest niewystarczające.

**Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 4, 168–175**

**Słowa kluczowe: rak jelita grubego, zrakowacenie otrzewnej, chirurgia cytoredukcyjna, chemioterapia dootrzewnowa w hipertermii**

### ABSTRACT

Peritoneal carcinomatosis (PC) of colorectal origin is classified as disseminated disease (M1b) with poorer prognosis than other distant metastases, and therefore only palliative treatment is usually indicated. Combined maximal cytoreductive surgery (CRS) and hyperther-

mic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) creates a real chance for long-term survival in patients with limited PC, in whom radical surgery was performed.

Peritoneal cancer index (PCI) higher than 30, resection of more than 5 organs, and poor general status are risk factors of postoperative complications, which occur in 33% of patients, and perioperative mortality is 3%. Complete cytoreduction (CCR0/1) can be achieved in nearly 90% of

### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.

Wojciech P. Polkowski

Klinika Chirurgii

Onkologicznej UM

SPSK 1, ul. Staszica 11

20–081 Lublin

tel.: 81 534 43 13

faks: 81 532 23 95

e-mail:

[wojciech.polkowski@umlub.pl](mailto:wojciech.polkowski@umlub.pl)

properly selected patients. There is a close relationship between the experience and the results of treatment. The late outcome depend on the possibility of obtaining of the complete cytoreduction. Patients with limited PC (PCI < 20) of colorectal origin in whom CCR0/1 was achieved should have simultaneously performed HIPEC followed by the best adjuvant systemic therapy. In Poland, CRS and HIPEC was done for the first time in 1998 and dedicated systems for intraperitoneal perfusion has been working since 2010 in Gdansk and Lublin. In total, 93 operations with HIPEC were performed in these two institutions until April 2013.

Conclusions: CRS and HIPEC is an effective treatment of patients with PC, which early results are comparable to major gastrointestinal surgery. Due to a long learning curve, the treatment regionalization is necessary, in centers employing specialized staff and equipped with dedicated perfusion systems. Solely palliative systemic treatment of limited PC of colorectal origin is insufficient.

**Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 4, 168–175**

**Key words: colorectal carcinoma, peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy**

## WSTĘP

Zarówno pierwotne (śluzak rzekomy otrzewnej, międzybłoniak), jak i wtórne nowotwory powierzchni otrzewnej (w przebiegu raka jelita grubego, raka jajnika, raka żołądka) są uważane za choroby o bardzo złym rokowaniu, w których do niedawna najczęściej stosowano jedynie postępowanie paliatywne. Od końca XX wieku do chwili obecnej coraz częściej w przypadkach tych stosowane jest leczenie łączące maksymalną operację cytoredukcyjną (CRS, *cytoreductive surgery*) z chemioterapią dootrzewnową w hipertermii (HIPEC, *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*). U chorych na raka jelita grubego skuteczności tego leczenia skojarzonego dodatkowo sprzyja jego chemiowrażliwość. Stwarza ono realną szansę na długoterminowe przeżycia u wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym, z ograniczonym (miejscowo-regionalnie) zrakowaceniem otrzewnej (ZO, łac. *carcinomatosis peritonei*), u których można osiągnąć doszczętność operacji cytoredukcyjnej. Pomimo nielicznych wyników wiarygodnych badań klinicznych, wiele danych przemawia za tym, że stosowanie tej nowej strategii (CRS + HIPEC), czasem wielokrotne u tego samego chorego, jest „złotym standardem” z zamiarem wyleczenia [1].

## EPIDEMIOLOGIA

Na podstawie danych Centrum Onkologii (<http://85.128.14.124/krn>) w roku 2010 w Polsce na raka jelita grubego (wg rozpoznania ICD 10: C18 + C19 + C20) zachorowało 15 568 osób. Zrakowacenie otrzewnej w przebiegu raka jelita grubego dotyczy około 10–15% chorych, przy czym w 2/3 przypadków zrakowacenie stwierdza się w czasie (synchronicznie)

resekcji ogniska pierwotnego, natomiast u 1/3 chorych dochodzi do zrakowacenia później (metachronicznie). Synchronicznemu (z ogniskiem pierwotnym) ZO zwykle towarzyszą przerzuty odległe, ale w 58% przypadków choroba ograniczona jest do jamy otrzewnej, a spośród tych 2/3 to zmiany ograniczone tylko do jednego kwadrantu brzucha [2]. Ze względu na to, że raki śluzotwórcze wyrostka robaczkowego są najczęściej rozpatrywane w piśmiennictwie jako śluzak rzekomy otrzewnej (*Pseudomyxoma peritonei*), do tej liczby należy dodać kilkadziesiąt przypadków tego rzadkiego nowotworu, którego współczynnik zachorowalności wynosi około 1–2 na milion mieszkańców [3]. Jeżeli przyjąć te dane do oszacowania problemu w warunkach polskich, to izolowane (wyłącznie w jamie otrzewnej, bez innych przerzutów odległych), ograniczone ZO w przebiegu nowotworów jelita grubego może występować u ponad 500 chorych rocznie.

## DOWODY NAUKOWE

W Polsce do niedawna chorzy na ZO po wykonaniu operacji zwiadowczej byli najczęściej dyskwalifikowani od jakiegokolwiek dalszego leczenia, a jedynie niewielki ich odsetek rozpoczynał paliatywną chemioterapię dożylną, która wydłużała przeżycia w porównaniu z postępowaniem objawowym, prowadzonym z reguły w hospicjach, tylko o kilka tygodni. Należy przy tym zwrócić uwagę, że ZO u chorych na raka jelita grubego w systemie TNM (*tumor, nodes, metastases*) klasyfikowane jest jako choroba uogólniona M1b (przerzuty do otrzewnej lub przerzuty odległe w więcej niż jednym narządzie), o gorszym rokowaniu niż inne przerzuty odległe ograniczone do jednej

lokalizacji (M1a). Zastosowanie nowoczesnych schematów chemioterapii systemowej (FOLFOX/FOLFIRI) nie poprawia rokowania u chorych na ZO, których mediana przeżycia wynosi ponad 12 miesięcy, a odsetek przeżyć 5-letnich nie przekracza 4% [4]. Wyniki odległe wyłącznie leczenia systemowego ZO nie poprawiły się od końca XX wieku, kiedy przeprowadzono w Holandii jedyne dotychczas opublikowane badanie kliniczne z losowym doborem chorych, w którego ramieniu kontrolnym stosowano fluorouracyl i folinian [5]. W latach 1998–2001 włączono do tego badania 105 chorych, u których w ramieniu badanym wykonywano CRS oraz HIPEC (z mitomycyną C w 41°C przez 90 min), natomiast w ramieniu kontrolnym oprócz wspomnianej wcześniej tradycyjnej chemioterapii systemowej w przypadkach niedrożności przewodu pokarmowego dozwolone było wykonanie operacji paliatywnej (zespolenia omijające, stomia lub ograniczone resekcje paliatywne). Po 8-letniej obserwacji potwierdzono wcześniejszą obserwację istotnie dłuższych przeżyć specyficznych dla choroby (mediana 22 miesiące) u chorych po CRS z HIPEC, w porównaniu z leczeniem standardowym (mediana 12 miesięcy) [1]. Jednocześnie stwierdzono, że u chorych, u których nie pozostawiono po operacji żadnego widocznego makroskopowo ogniska zrakowacenia (całkowita cytoredukcja), odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł 45%.

### **PRAWDOPODOBIENSTWO CAŁKOWITEJ CYTOREDUKCJI**

Wyniki odległe są uzależnione od uzyskania całkowitej cytoredukcji. Mediana przeżycia wynosi 13–29 miesięcy, ale po operacjach radykalnych waha się od 28 do 60 miesięcy. Natomiast całkowite przeżycia 3- i 5-letnie wynoszą odpowiednio 39–50% oraz 20–33%, przy czym po operacjach tzw. całkowitej cytoredukcji przeżycia 5-letnie osiągają nawet 49% [18, 19]. Doszczętność operacji cytoredukcyjnej jest warunkiem skuteczności leczenia skojarzonego (CRS + HIPEC).

Całkowite usunięcie wszystkich widocznych zmian nowotworowych ma zasadniczy wpływ na przeżycia odległe chorych na ZO. Doszczętność cytoredukcji (CCR, *completeness of cytoreduction*) określana jest w stopniach: CCR0, gdy po operacji brak jest widocznych ognisk choroby; CCR1, gdy średnica guzków pozostałych po operacji nie przekracza 2,5 mm. Cytostatyki stosowane

dootrzewnowo w połączeniu z hipertermią niszczą takie minimalne zmiany resztkowe. Stopnie CCR0 i CCR1 określane są mianem cytoredukcji całkowitej [8]. Pojęcie cytoredukcji niecałkowitej obejmuje stopnie: CCR2, gdy po operacji pozostaje umiarkowana choroba resztkowa nieprzekraczająca średnicy 25 mm; CCR3, gdy makroskopowa choroba resztkowa przekracza 25 mm. Jeżeli dokonano cytoredukcji CCR3, zastosowanie HIPEC jest nieuzasadnione i nie powinno się jej jednocześnie wykonywać, a operację należy traktować jako całkowicie paliatywną. U chorych na zaawansowane ZO wykonywanie HIPEC w ogóle bez CRS jest nieetyczne, niebezpieczne, kosztowne i naganne.

Skuteczność leczenia zależy od właściwej kwalifikacji opartej na ilościowej ocenie stopnia zaawansowania za pomocą tak zwanego wskaźnika Sugarbakera zrakowacenia otrzewnej (PCI, *peritoneal carcinomatosis index*) obliczanego obiektywnie w punktach od 0 do 39, które opisują wielkość zmian nowotworowych w całej jamie otrzewnej podzielonej na 13 rejonów lub za pomocą uproszczonego wskaźnika (SPCI), który wskazuje, ile spośród 7 okolic jamy brzusznej dotkniętych jest chorobą [9]. Liczba punktów w każdej okolicy jest uzależniona od wielkości zmian nowotworowych: 0 pkt., gdy brak jest zmian widocznych makroskopowo; 1 pkt, gdy zmiana ma poniżej 5 mm; 2 pkt., gdy zmiana ma wielkość 5–50 mm; 3 pkt. dla zmian wielkości powyżej 50 mm. Suma wartości punktowych w każdej z 13 lokalizacji tworzy PCI. Prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej cytoredukcji jest wysokie, jeżeli wartość PCI nie przekracza 20 punktów (lub SPCI < 5 okolic zajętych), co wskazuje na możliwość zastosowania CRS oraz HIPEC z korzyścią dla chorego. Zaawansowanie choroby jest czynnikiem ograniczającym możliwość wykonania całkowitej cytoredukcji.

Większe prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej redukcji istnieje, wtedy gdy zachowane są następujące warunki: 1) stan sprawności chorego w skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)  $\leq 2$ ; 2) brak przerzutów poza jamę brzuszną; 3) maksymalnie 3 resekcyjne przerzuty w wątrobie; 4) brak obturacji dróg żółciowych; 5) brak niedrożności moczowodów (blok nerki); 6) ograniczone zajęcie jelita cienkiego; 7) ograniczone zajęcie więzadła wątrobowo-dwunastniczego [10].

**Tabela 1.** Wyniki odległe CRS + HIPEC u chorych na ZO w przebiegu raka jelita grubego

	Przeżycie całkowite (w miesiącach)		Przeżycia 5-letnie (%)	
	zakres	mediana	zakres	mediana
CRS + HIPEC n = 1084	20–63	33	17–51	40
paliatywna chirurgia i/lub chemioterapia n = 1408	5–24	12.5	13–22	13

CRS (*cytoreductive surgery*) — chirurgia cytoredukcyjna; HIPEC (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*) — dootrzewnowa chemioterapia w hipertermii

Najlepszym sposobem poprawy wyników jest dążenie do całkowitej cytoredukcji poprzez zastosowanie techniki otwartej (tzw. Koloseum), która jako jedyna pozwala na równomierną perfuzję całej powierzchni otrzewnej cytostatykiem i zapewnia jednorodność rozkładu temperatury (42°C) w jamie otrzewnej [11]. Można stosować dootrzewnowo leki bardziej aktywne przeciwko komórkom raka jelita grubego niż mitomycyna C i cisplatylna, takie jak oksaliplatyna lub irynotekan, które były przedmiotem badań farmakokinetyki podczas HIPEC u ludzi [12].

### Wyniki wczesne

Na podstawie 24 publikacji opisujących wyniki leczenia łącznie u 3610 chorych, powikłania pooperacyjne stwierdza się u 33% chorych, a śmiertelność okołooperacyjna wynosi 3% (5% u chorych na raka żołądka) [13]. Istnieje ścisła zależność pomiędzy doświadczeniem ośrodka a wynikami leczenia. Osiągają one pożądaną poziom po zakończeniu krzywej uczenia się, która jest długa i wynosi około 140 operacji [14]. Uczenie się ośrodka polega na ciągłym obniżaniu śmiertelności pooperacyjnej u chorych z powikłaniami, które w tej grupie chorych mogą występować nawet w wzrastającą częstością [15]. Wartość PCI większa niż 30, resekcja ponad 5 narządów wewnętrznych, liczba zespołów jelitowych i zły stan ogólny chorego są czynnikami ryzyka powikłań pooperacyjnych. Ośrodki wdrażające metodę, które ściśle współpracują i wykorzystują doświadczenie ekspertów, mogą zakończyć krzywą uczenia się znacznie szybciej [16].

### Wyniki odległe

Na podstawie 19 publikacji opisujących wyniki leczenia łącznie u 2492 chorych na raka jelita grubego stwierdzono, że CRS + HIPEC

ma przewagę nad dotychczas stosowanym leczeniem (paliatywne leczenie chirurgiczne i/lub paliatywna chemioterapia systemowa) [6, 7] (tab. 1).

Przykładem możliwości współczesnego leczenia chorych z makroskopowym ZO w przebiegu raka jelita grubego jest całkowita cytoredukcja, a następnie HIPEC z użyciem oksaliplatyny [17]. Do tego sposobu leczenia kwalifikowano chorych w dobrym stanie ogólnym, w wieku poniżej 65 lat, bez objawów niedrożności oraz masywnego klinicznie lub jawnego radiologicznie ZO. Pozaotrzewnowe przerzuty do wątroby, jajnika lub śledziony usuwano podczas tej samej operacji. Wszyscy chorzy otrzymywali wcześniej dożylną chemioterapię (oksaliplatynę lub irynotekan) przez okres przynajmniej 3 miesięcy. Chorzy, którzy zareagowali na zastosowane leczenie systemowe, otrzymywali je po operacji przez 4–6 miesięcy. W czasie operacji stosowano dootrzewnowo roztwór oksaliplatyny (460 mg/m<sup>2</sup> oksaliplatyny w 2 l/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w izoosmotycznym roztworze 5% glukozy) metodą otwartą (tzw. technika Koloseum) w temperaturze 43° przez 30 minut. Przed rozpoczęciem HIPEC pacjenci otrzymywali dożylną infuzję 5-fluorouracylu (400 mg/m<sup>2</sup>) z folinianem (20 mg/m<sup>2</sup>). Przy średniej obserwacji 55 miesięcy, u 73% chorych stwierdzono nawrót po 14 miesiącach; u 37% nastąpił nawrót otrzewnowy (czasem połączony z przerzutami odległymi). U co trzeciego chorego można było powtórzyć leczenie chirurgiczne. Pacjenci z nieresekcyjnymi nawrotami otrzymali dożylną chemioterapię. Współczynniki całkowitego przeżycia po 2, 3 i 5 latach wynosiły odpowiednio 73%, 53% i 49%. Po 2, 3 i 5 latach, współczynniki przeżycia wolnego od choroby wyniosły 48%, 42% i 34%. Średnie przeżycie wyniosło 60 miesięcy. Jest to dokładnie ten sam wskaźnik przeżycia, jak po resekcji przerzutów do wątroby u chorych na

**Tabela 2.** Porównanie CRS + HIPEC do dużych operacji nowotworów układu pokarmowego [19–23]

	Powikłania pooperacyjne	Śmiertelność pooperacyjna	Przeżycia	
			Mediana	5-letnie
Rak przełyku [19]	46%	4%	49 mies.	47%
Rak trzustki [20, 21]	48–52%	0–7%	23 mies.	20% (2-letnie: 49%)
Rak jelita grubego uogólniony				
M1a: przerzuty do wątroby [22, 23]	17–22%	1%	40 mies.	42%
M1b: zrakowacenie otrzewnej CCR0 + HIPEC	33%	3%	60 mies.	49%

CCR0 (*complete cytoreduction R0*) — całkowita cytoredukcja R0; HIPEC (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*) — dootrzewnowa chemioterapia w hipertermii

raka jelita grubego w połączeniu z leczeniem systemowym.

### CZY MOŻLIWE JEST UZYSKANIE WYLECZENIA ZA POMOCĄ CRS + HIPEC?

Odpowiedź na to pytanie przynosi publikacja wyników prospektywnego badania francuskiego przeprowadzonego w latach 1995–2006 u 107 chorych, w którym wyleczenie zdefiniowano jako brak nawrotu choroby w ciągu minimum 5 lat po CRS + HIPEC [18]. W początkowym okresie krzywej uczenia się zaobserwowano najgorsze wyniki odległe. W czasie obserwacji, którego mediana wyniosła 77 miesięcy, 5-letnie przeżycia całkowite stwierdzono u 35% chorych, a odsetek całkowitych wyleczeń wyniósł 16%.

### PORÓWNANIE Z DUŻYMI OPERACJAMI NOWOTWORÓW UKŁADU POKARMOWEGO

W tabeli 2 przedstawiono powikłania i śmiertelność pooperacyjną oraz przeżycia w leczeniu skojarzonym innych nowotworów układu pokarmowego, których elementem jest tzw. duża operacja (rak przełyku, rak trzustki). Wykorzystano przy tym najnowsze wyniki opublikowanych dużych badań randomizowanych (grup chorych poddanych terapii eksperymentalnej) oraz metaanaliz, które mają wpływ na zmianę dotychczasowych międzynarodowych i krajowych zaleceń postępowania klinicznego [19–21]. Porównano je z wynikami leczenia ZO i przerzutów do wątroby u chorych na raka jelita grubego [22, 23].

U chorych na raka przełyku lub na raka trzustki akceptowane jest zbliżone ryzyko powikłań pooperacyjnych, przy wynikach odległych wciąż gorszych niż te osiągnięte obecnie

u chorych na raka jelita grubego ze ZO po CRS + HIPEC. Jeżeli u chorych na raka jelita grubego z przerzutami do wątroby resekcja wątroby jest uznanym sposobem leczenia, to dłączenie CRS + HIPEC miałyby być traktowane inaczej u chorych na ten sam nowotwór z przerzutami do otrzewnej, skoro można osiągnąć podobny ponad 40-procentowy wskaźnik przeżyć 5-letnich?

### DOŚWIADCZENIA POLSKIE

Po raz pierwszy CRS + HIPEC zastosowano w 1998 r. w Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego przez dr. hab. Tomasza Jastrzębskiego, pod kierownictwem prof. Andrzeja Kopacza. Dedykowane urządzenia do perfuzji dootrzewnowej funkcjonują w Polsce od 2010 r. w wymienionym ośrodku gdańskim oraz w Klinice Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Łącznie w obydwu tych ośrodkach do kwietnia 2013 r. wykonano 93 operacje CRS + HIPEC u 86 chorych, najczęściej na śluzaka rzekomego (36%) i ZO w przebiegu raka jelita grubego (31%) oraz raka jajnika (19%). Powikłania pooperacyjne stwierdzono u 46% chorych, w tym ciężkie, wymagające reoperacji u 14% chorych. W okresie hospitalizacji pooperacyjnej zmarła jedna chora (1%). Całkowitą cytoredukcję osiągnięto u 77% chorych. W okresie obserwacji wahającym się od 1 do 33 miesięcy zmarło 11 chorych, głównie na raka jelita grubego w wyniku nowych przerzutów odległych (dane nieopublikowane, dzięki uprzejmości dr. hab. T. Jastrzębskiego). W ostatnich latach rozpoczęto CRS + HIPEC również w Krakowie (2011), Warszawie (2012) oraz Bydgoszczy (2013).

## ZALECENIA DLA PRAKTYKI KLINICZNEJ

W ośrodkach referencyjnych, u starszannie dobranych chorych, całkowitą cytoredukcję (CCR0/1) można osiągnąć u prawie 90% chorych [24]. Ze względu na konieczność wykonywania resekcji wielonarządowych w celu uzyskania całkowitej cytoredukcji oraz związane z tym znaczne ryzyko powikłań, powodujących przedłużoną hospitalizację (średnio 3–4 tygodnie) konieczne jest zapewnienie chorym dostępu do oddziału intensywnej terapii (OIT). Dlatego też najlepsze wyniki osiągane są w ośrodkach referencyjnych, które w stosunkowo krótkim czasie zakończyły tzw. krzywą uczenia się. Stwarzająca szansę na osiągnięcie optymalnych wyników tzw. regionalizacja leczenia powinna odbywać się w oparciu o następujące kryteria:

- zatrudnienie przez ośrodek onkologiczny wykwalifikowanej kadry, tworzącej zespół wielodyscyplinarny, z podziałem zadaniowym: a) chirurg onkologiczny — operacja cytoredukcyjna; b) onkolog kliniczny — wybór i ustalenie całkowitej dawki cytostatyku do podania drogą dootrzewnową; c) perfuzjonista (średni personel medyczny, po przeszkoleniu w obsłudze dedykowanego sprzętu do perfuzji) — nadzór nad działaniem systemu perfuzyjnego; d) anestezjolog zapoznany ze specyfiką metody m.in. przezprzełykowy pomiar temperatury ciała;
- posiadanie w dyspozycji dedykowanego systemu do perfuzji w hipertermii;
- dostęp do OIT.

Całkowicie usprawiedliwione jest tzw. prewencyjne zastosowanie CRS + HIPEC u chorych na raka jelita grubego po operacji ogniska pierwotnego z wysokim ryzykiem nawrotu choroby w postaci ZO. Selekcji do tego postępowania dokonuje się w oparciu o następujące kryteria, stwierdzane w czasie operacji pierwotnej: 1) minimalne ZO, 2) przerzuty do jajników, 3) perforacja guza pierwotnego do jamy otrzewnej [25].

U chorych na śluzaka rzekomego otrzewnej oraz u chorych z przerzutami raka jelita grubego do jajników (szczególna forma ZO, w której chemioterapia systemowa jest całkowicie nieskuteczna), CRS + HIPEC jest jedynym sposobem aktywnego leczenia. U chorych na śluzaka rzekomego otrzewnej uświłowanie chemioterapii systemowej przed

CRS + HIPEC jest niezależnym czynnikiem gorszego rokowania i nie powinno być w ogóle stosowane [26]. Choroba ta, o ile nie jest leczona CRS + HIPEC, zawsze prowadzi do śmierci pacjenta. Korzystne wyniki leczenia można osiągnąć u chorych na międzybłoniaka (mesothelioma), przy czym u chorych niekwalifikujących się do CRS + HIPEC, dostępne jest skuteczne leczenie systemowe wg schematów 2-lekowych (cisplatyna i pemetreksed) [27]. Międzynarodowy konsensus (*Society of Surgical Oncology*) stwierdza, że u chorych z ograniczonym zrakowaceniem otrzewnej w przebiegu raka jelita grubego sama chemioterapia systemowa nie może być już odpowiednia, a CRS + HIPEC wykazały wyraźną przewagę w tym wskazaniu [10]. Chorzy z ograniczonym zrakowaceniem otrzewnej w przebiegu raka jelita grubego, u których możliwe jest wykonanie całkowitej cytoredukcji, po jej ukończeniu powinni otrzymać dootrzewnowo mitomycynę C (15–35 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała), z docelową temperaturą w otrzewnej 39–42 C° w ciągu 60–120 minut, albo metodą zamkniętą, albo otwartą (tzw. technika Koloseum), a następnie najlepszą uzupełniającą chemioterapię systemową.

Systemy opieki zdrowotnej w Holandii i Francji uznały CSR + HIPEC za standard postępowania w powyższych wskazaniach [28]. We Francji na podstawie obserwacji 1290 chorych w 5 wskazaniach (rak jelita grubego, pseudomyxoma peritonei, rak żołądka, mesothelioma i rak wyrostka robaczkowego) jednoznacznie potwierdzono wysoką skuteczność CRS + HIPEC [29]. W Niemczech funkcjonuje już ponad 50 ośrodków oferujących HIPEC (dane nieopublikowane, informacja osobista od prof. P. Piso).

## REKOMENDACJE KONSULTANTA KRAJOWEGO W DZIEDZINIE CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ [www: chirurgiaonkologiczna.org.pl](http://www.chirurgiaonkologiczna.org.pl)

Rekomendacje merytoryczne/rak jelita grubego/ leczenie:

- w IV stopniu (przerzuty do otrzewnej) postępowanie i jego kolejność (leczenie objawowe, chemioterapia-chirurgia-chemioterapia, chirurgia-chemioterapia, wyłącznie chemioterapia) należy indywidualizować w zależności od konkretnego zaawansowania onkologicznego i stanu ogólnego chorego;
- chorych z obecnością carcinomatosis peritonei (indeks Sugurbakera < 20 pkt.,

bez przerzutów odległych) należy kwalifikować do operacji cytoredukcyjnej w połączeniu z chemioterapią dootrzewnową w hipertermii (HIPEC).

## WNIOSKI

CRS + HIPEC jest skuteczną metodą leczenia chorych na nowotwory powierzchni otrzewnej, której wyniki wczesne są porównywalne z dużymi operacjami nowotworów układu pokarmowego (ezofagektomia, pankreatoduodenektomia).

Ze względu na długą krzywą uczenia się konieczna jest regionalizacja leczenia, w ośrodkach dysponujących wyspecjalizowaną kadrą (chirurg, onkolog kliniczny, perfuzjonista) oraz dedykowanym sprzętem do perfuzji dootrzewnowej.

Wyłącznie paliatywne leczenie systemowe operacyjnych chorych z ograniczonym zrakowaniem otrzewnej w przebiegu raka jelita grubego (szczególnie przerzutów do jajnika) jest nieetyczne.

Po CRS + HIPEC można osiągnąć przeżycia podobne do tych jakie osiąga się po resekcji przerzutów do wątroby.

## Piśmiennictwo

1. Verwall V.J., Bruin S., Boot H. i wsp. 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; 15: 2426–232.
2. Chu D.Z., Lang N.P., Thompson C. i wsp. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989; 63: 364–367.
3. Smeenk R.M., van Velthuysen M.L., Verwaal V.J., Zoetmulder F.A. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008; 34: 196–201.
4. Franko J., Shi Q., Goldman C.D. i wsp. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 263–267.
5. Verwaal V.J., van Ruth S., de Bree E. i wsp. 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: 3737–3743.
6. Chua T.C., Esquivel J., Pelz J.O., Morris D.L. Summary of current therapeutic options for peritoneal metastases from colorectal cancer. *J. Surg. Oncol.* 2013; 107: 566–573.
7. Cao C, Yan TD, Black D, et al.: A systematic review and metaanalysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann. Surg. Oncol.* 2009; 16: 2152–2162.
8. Jacquet P, Sugarbaker P.H. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat. Res.* 1996; 82: 359–374.
9. Swellengrebel H.A., Zoetmulder F.A., Smeenk R.M. i wsp. Quantitative intra-operative assessment of peritoneal carcinomatosis — a comparison of three prognostic tools. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009; 35: 1078–1084.
10. Esquivel J., Sticca R., Sugarbaker P. i wsp. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology Annual Meeting. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 128–133.
11. Elias D., Antoun S., Goharin A. i wsp. Research on the best chemohyperthermia technique for treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection. *Int. J. Surg. Invest.* 2000; 1: 431–439.
12. Elias D., Bonnay M., Puizillou J.M. i wsp. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 267–272.
13. Roviello F., Caruso S., Marrelli D. i wsp. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future developments. *Surg. Oncol.* 2011; 20: e38–e54.
14. Kusamura S., Baratti D., Deraco M. Multidimensional analysis of the learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies. *Ann. Surg.* 2012; 255: 348–356.
15. Wright J.D., Herzog T.J., Siddiq Z. i wsp. Failure to rescue as a source of variation in hospital mortality for ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3976–3982.
16. Kusamura S., Baratti D., Virzi S. i wsp. Learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies: analysis of two centres. *J. Surg. Oncol.* 2013; 107: 312–319.
17. Elias D., Gilly F., Boutitie F. i wsp. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 63–68.
18. Goéré D., Malka D., Tzani D. i wsp. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann. Surg.* 2013; 257: 1065–1071.
19. van Hagen P, Hulshof M.C., van Lanschot J.J. i wsp.; CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 2074–2084.
20. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Bassi C. i wsp.; European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1073–1081.
21. Diener M.K., Knaebel H.P., Heukauffer C. i wsp. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann. Surg.* 2007; 245: 187–200.
22. Simmonds P.C., Primrose J.N., Colquitt J.L. i wsp. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br. J. Cancer.* 2006; 94: 982–999.

23. Sui C.J., Cao L., Li B. i wsp. Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: a meta-analysis. *Int. J. Colorectal Dis.* 2012; 27: 939–946.
24. Cole K.L., Choudry H.A., Jones H.L. i wsp. Critical role of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of a patient with pseudomyxoma peritonei. *J. Surg. Oncol.* 2012; 106: 513–516.
25. Elias D., Honoré C., Dumont F. i wsp. Results of systematic second-look surgery plus HIPEC in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann. Surg.* 2011; 254: 289–293.
26. Chua T.C., Moran B.J., Sugarbaker P.H. i wsp. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2449–2456.
27. Chua T.C., Yan T.D., Deraco M. i wsp. (Peritoneal Surface Oncology Group). Multi-institutional experience of diffuse intra-abdominal multicystic peritoneal mesothelioma. *Br. J. Surg.* 2010; 98: 60–64.
28. Elias D., Gilly F., Boutitie F. i wsp. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 63–68.
29. Glehen O., Gilly F.N., Boutitie F. i wsp.; French Surgical Association. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2010; 116: 5608–5618.